Lane Medical Library

UNIVERSITY LIBRARY
STANFORD
1930

DE ZENUWELEMENTEN IN DEN DARMWAND EN HET GEDRAG VAN PLEXUSHOUDENDE EN PLEXUSVRIJE DARMSPIERPRAEPARATEN

Utrecht

L. W. VAN ESVELD

DE ZENUWELEMENTEN IN DEN DARMWAND EN HET GEDRAG VAN PLEXUSHOUDENDE EN PLEXUSVRIJE DARMSPIERPRAEPARATEN.

DE ZENUWELEMENTEN IN DEN DARMWAND EN HET GEDRAG VAN PLEXUSHOUDENDE EN PLEXUSVRIJE DARMSPIER-PRAEPARATEN.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN **DOCTOR IN DE GENEESKUNDE** AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS Dr. A. NOORDTZIJ, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 3 MEI 1927, DES NAMIDDAGS VIER UUR, DOOR

LAMBERTUS WILLEM VAN ESVELD
ARTS, GEBOREN TE NIJKERK

NAUTA & Co. — ZUTPHEN — 1927

Aan mijn aanstaande Vrouw.

Het openbaar maken van dit proefschrift biedt mij een welkome gelegenheid een woord van dank te richten tot U, HOOGLEERAREN *en* LECTOREN *der Natuurphilosophische en Medische Faculteit, voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.*

Met een enkel woord moge ik hier de herinnering levendig roepen aan den Zeergeleerden BOSSCHA. *Ik had het voorrecht een tijdlang zijn assistent te kunnen zijn. Dankbaar zal ik ook steeds gedenken hetgeen hij voor mijn aanstaande vrouw en mij persoonlijk is geweest.*

Oprechten dank ben ik U, Hooggeleerde MAGNUS, *Hooggeachte Promotor, verschuldigd, dat ik dit proefschrift, het laatste wat er tot uw groote vreugde van onder de balken van het „Oude Laboratorium" uit zal verschijnen, onder uwe leiding heb mogen bewerken. Van U ging het initiatief tot dit onderzoek uit. Uw voortdurende belangstelling, uw richting gevend oordeel, uw scherpe geest zijn mij steeds tot bijzonderen steun geweest.*

Hooggeleerde BOEKE! *Voor een eenvoudig microscopisch-anatomisch stukje werk vroeg en verkreeg ik de gastvrijheid van uw laboratorium. Dat de histologie mij niet zoo gemakkelijk heeft losgelaten, — hiervan getuigen de volgende bladzijden! Groot is de bereidwilligheid geweest, waarmede gij steeds uw uitgebreide kennis en alziend oog ten mijnen dienste hebt gesteld.*

Hooggeleerde MAGNUS *en* BOEKE! *Behalve voor wat ik van U aan wetenschap heb medegekregen, ben ik U ook ten zeerste erkentelijk voor de bijzondere vriendelijkheid mij steeds betoond.*

Gij allen, CONSERVATOREN *en* ASSISTENTEN *van het Pharmacologisch en Embryologisch-Histologisch Laboratorium, wilt wel op deze plaats mijn welgemeenden dank aanvaarden voor uwe groote hulpvaardigheid en genoegelijken omgang.*

Aan U, geachte DE BOUTER, *mijn dank voor de buitengewone toewijding en nauwkeurigheid waarmede gij het grootste gedeelte der teekeningen voor mij hebt vervaardigd.*

Ook het personeel der beide laboratoria dank ik voor alle mij bewezen diensten.

INHOUD.

Inleiding 1

A. HISTOLOGISCH GEDEELTE.

I. Voorkomen en verspreiding van gangliëncellen van het type van den Auerbachschen plexus in de circulaire spierlaag van den darmwand van de kat 4

II. De twee typen van gangliëncellen in den plexus van Auerbach 12

III. De „interstitieele cellen van Cajal" . . . 25

IV. Over den levensduur van den kattedarm en het weerstandsvermogen der gangliëncellen van den Auerbachschen plexus bij het bewaren van darmen bij lage temperatuur . . 43

B. PHYSIOLOGISCH-PHARMACOLOGISCH GEDEELTE.

V. Materiaal, techniek en vloeistof 53

VI. Rhythmiciteit en refractaire periode . . . 64

a. Praeparaten met plexus 64

b. Praeparaten zonder plexus 78

VII. Gedrag van plexushoudende en plexusvrije praeparaten t.o.v. verschillende vergiften. . 88

1. Atropine 89

2. Pilocarpine 94

3. Physostigmine 100

4. Choline en Acetylcholine 101

5. Muscarine 107

6. Histamine 108

7. Adrenaline 109

8. Nicotine 110

9. Strophantine 115

10. Bariumchloride 116

Samenvatting 118

Conclusies 124

Literatuur, in den tekst genoemd 127

INLEIDING.

Wanneer men zich neerzet de resultaten op te teekenen van een onderzoek, dat er op gericht was een mogelijke bijdrage te leveren tot de kennis van de innervatie, de physiologie en pharmacologie van den darm, zal men verstandig doen zich met een goede dosis nuchterheid te wapenen en z'n pen met een zekere mate van voorzichtigheid te voeren.

Nuchterheid, bij het betreden van een terein, waarop schoone hypothesen en bespiegelingen langzamerhand den vorm van dogmata gaan aannemen; voorzichtigheid, waar we hier in aanraking komen met de delicate vragen, opgeworpen door het locale autonome zenuwstelsel, een gebied, waar men, zooals NELIS zich in zijn monografie — „Sur les ruines du Grand Sympathique" — uitdrukt, met zorgvuldigheid er voor moet waken „de ne pas s'égarer dans un domaine où des physiologistes, des pharmacodynamistes et des cliniciens s'épuisent en longues controverses, où les faits, les conceptions et les hypothèses se bouleversent pour se synthétiser finalement, dans le but d'expliquer le fonctionnement d'organes visceraux en deux théories: la thèse neurogène et la thèse myogène."

De noodzakelijkheid ook op dit terrein van onderzoek vast te houden aan de feiten en zich niet te verliezen in beschouwingen, onvoldoende gerugsteund door vaststaande gegevens, klemt des te meer, waar volgens mijn overtuiging alleen hierdoor, èn door intensieve samenwerking van histologen, physiologen en pharmacologen, de onderhavige vraagstukken op den duur tot oplossing kunnen gebracht worden.

Gaan we in het kort de stand van het vraagstuk, waarvan hier sprake zal zijn, na op het oogenblik dat deze onderzoekingen een aanvang namen, dan vinden we als punt van uitgang een reeks proeven, door MAGNUS in de jaren 1904—'06 op den overlevenden dunnen darm van de kat verricht.

Neemt men een gedeelte van den darmwand van de kat, dan is het heel gemakkelijk de mucosa te verwijderen, terwijl ook de scheiding van longitudinale en circulaire spierlaag geen groote moeilijkheden oplevert.

Met de mucosa en submucosa gaat de plexus van MEISSNER volledig mee; bij de scheiding der beide spierlagen blijft de plexus van AUERBACH practisch in zijn geheel op de lengtespierlaag vastgehecht (fig. 1).

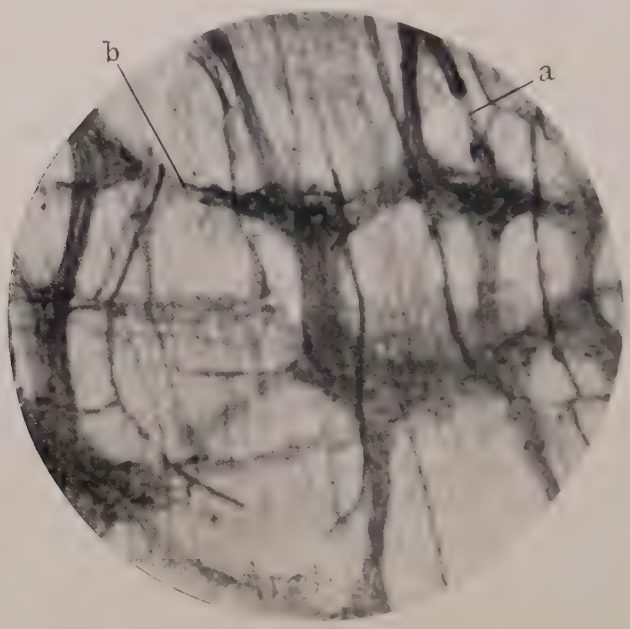


Fig. 1. Darm kat. Lengtemusculatuur met Auerbachschen plexus, waarvan gedeelten a en b beschadigd. Goudchloride, Ranvier, Microfoto.

Op deze wijze is het dus mogelijk spierpraeparaten mèt en zonder Auerbachschen plexus te vervaardigen en op hun mogelijk verschillend gedrag in een daarvoor geschikt milieu te onderzoeken.

Met de longitudinale spierlaag nu, waarbij dus de plexus behouden blijft, kon MAGNUS spontane rhythmische contracties verkrijgen, met praeparaten uit de ringmusculatuur, dus zonder plexus, daarentegen niet.

Hij kwam hierdoor tot de conclusie, dat de automatische bewegingen van de darmmusculatuur afhankelijk zijn van centra

gelegen in den Auerbachschen plexus, dus dat men deze als *neurogeen* moet opvatten.

GUNN en UNDERHILL (1914) herhaalden het werk van MAGNUS en het mocht hun gelukken ook met praeparaten uit de circulaire spierlaag, waarbij de plexus van AUERBACH met zekerheid verwijderd was, spontane rhythmische samentrekkingen te krijgen.

Zij besloten hieruit tot den *myogenen* aard van deze contracties, een conclusie waartoe ALVAREZ en LUCILLE MAHONEY in 1922 eveneens kwamen.

Deze geheel verschillende uitkomsten en opvattingen waren aanleiding tot een nieuw, volkomen objectief onderzoek naar het gedrag van spierpraeparaten met en zonder Auerbachschen plexus (zgn. plexushoudende en plexusvrije praeparaten), wat betreft spontane beweging, refractaire periode en reactie tegenover verschillende vergiften.

Schreven we evenwel al bij voorbaat de betere resultaten van de latere jaren toe aan een meer verfijnde techniek, dan mocht toch de vraag rijzen of de gevolgtrekking van GUNN en UNDERHILL c.s. wel geheel zonder bedenking kon aanvaard worden.

Immers deze onderzoekers bonden zelf hun conclusie aan de juistheid van de algemeen aangenomen veronderstelling, — „namely, that Auerbach's plexus is confined to the region between the circular and the longitudinal muscle, and that the nervecells do not penetrate deeply into the circular muscle."

Deze veronderstelling berustte op geen enkel feitelijk gegeven en het was dus vooreerst aangewezen een microscopisch-anatomisch onderzoek in te stellen, of er werkelijk geen gangliëncellen van het type van den Auerbachschen plexus in de diepte van de ringmusculatuur liggen. Dit onderzoek heeft geleid tot waarnemingen omtrent de verschillende soorten van gangliëncellen in den Auerbachschen plexus, over den levensduur van dezen plexus bij het bewaren van darmen bij lage temperatuur, terwijl een studie, voornamelijk van LAWRENTJEW, gedeeltelijk van mijzelf, over het al of niet nerveuse karakter der zgn. „interstitieele cellen van CAJAL" voor het onderzochte probleem van fundamenteel belang bleek te zijn.

Het onderzoek valt dus in twee hoofdgedeelten uiteen, een histologisch en een physiologisch-pharmacologisch, welke ten nauwste met elkaar verband houden.

A. HISTOLOGISCH GEDEELTE.

HOOFDSTUK I.

VOORKOMEN EN VERSPREIDING VAN GANGLIENCELLEN VAN HET TYPE VAN DEN AUERBACHSCHEN PLEXUS IN DE CIRCULAIRE SPIERLAAG VAN DEN DARMWAND VAN DE KAT.

Gaat men in de literatuur na wat er bekend is over het voorkomen van gangliëncellen (wanneer hier sprake is van gangliëncellen worden bedoeld gangliëncellen, zooals die in den Auerbachschen plexus te vinden zijn) in de circulaire spierlaag van het maagdarmkanaal, dan moet men zich met weinig gegevens tevreden stellen.

PAUL SCHULTZ ('95) geeft enkele afbeeldingen van wat hij gangliëncellen (waarschijnlijk „interstitieele cellen") noemt in de circulaire spierlaag van de maag van kikvorsch en hond, terwijl ook door R. MÜLLER ('11) op het voorkomen van gangliëncellen in de maag van den kikvorsch gewezen wordt.

Voor ons van direct belang is alleen een zijdelingsch onderzoek van EVANS en UNDERHILL ('23) naar den invloed van het locale nerveuse mechanisme op het effect, door verandering der H-ionenconcentratie, op den tonus en contracties van gladde spierpraeparaten teweeggebracht.

Zij gebruikten voor deze onderzoekingen o.a. strookjes van het binnenste gedeelte van de circulaire spierlaag van den darm van de kat, vervaardigd volgens de methode van GUNN en UNDERHILL. Deze strookjes werden na gebruik gefixeerd, in series gesneden en onderzocht op de aanwezigheid van gangliëncellen.

In sommige praeparaten zagen zij een of twee van deze elementen, maar, vervolgen zij, „so far as our examination went, they were not regularly present."

Wil men een systematisch onderzoek naar het voorkomen van

deze gangliëncellen instellen, dan stuit men onmiddellijk op de moeilijkheid, dat men z'n doel met geen enkele, voor het zenuwstelsel meer specifieke methode kan bereiken. Met de gebruikelijke zilver- èn methyleenblauwmethoden kan men wel met meer of minder moeite zenuwelementen in den darmwand impregneeren, van eenige volledigheid is evenwel geen sprake, daar wij over geen enkele wijze van impregnatie beschikken, die ons

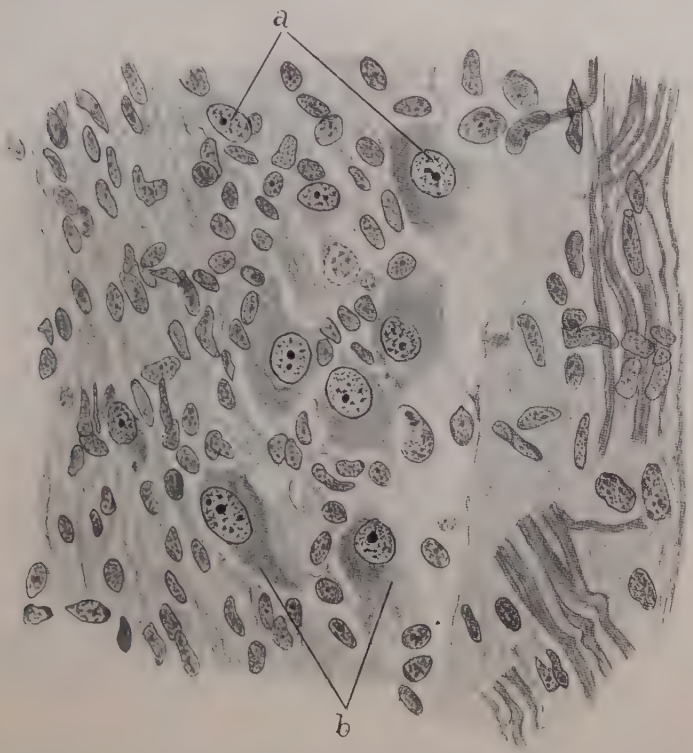


Fig. 2. Darm kat. Auerbachsche plexus, a en b enkele der gangliëncellen. Vlaktecoupe. 10 μ. ijzerhaematoxyline-eosine. Vergr. 625 ×.

met zekerheid *tegelijkertijd* alle nerveuse elementen zichtbaar maakt.

Men moet daarom voor een systematisch onderzoek z'n toevlucht nemen tot een niet specifieke methode, die toch duidelijk alle gangliëncellen te voorschijn doet treden.

EVANS en UNDERHILL hebben hun praeparaten volgens PAPPENHEIM gekleurd; GASSER, in zijn vorig jaar verschenen artikel over het hier behandelde onderwerp, heeft eveneens van

deze methode, zooals die onlangs door HRYNTSCHAK aanbevolen is, gebruik gemaakt; mij persoonlijk heeft de ijzerhaematoxyline voortreffelijke diensten bewezen.

Stukjes darm werden gefixeerd in ZENKER's vloeistof, waaraan onmiddellijk voor het gebruik 5% ijsazijn was toegevoegd. Deze stukjes werden verder op de voor deze fixatie gebruikelijke wijze behandeld (B. ROMEIS, Taschenb. der mikrosk. Techn..

Fig. 3. Darm kat. Gangliëncellen midden in circulaire spierlaag tegenover aanhechting van mesenterium. Dwarscoupe 10 μ. ijzerhaematoxyline-eosine. Vergr. 820 $\times$. Verkl. 4/5.

2 Aufl. § 184), ingesloten in paraffine, versneden tot coupes van 10 μ en gekleurd met ijzerhaematoxyline en eosine.

In op deze wijze goed gekleurde praeparaten kan men alle gangliëncellen in den plexus van Auerbach gemakkelijk herkennen. Zij doen zich voor als groote cellen met een blauwpaars protoplasma en groote ronde, meer ovaal of langgerekte heldere kern, met één of twee kernlichaampjes en een duidelijke kern-

structuur (fig. 2). Deze kernen zijn op zichzelf zóó karakteristiek, dat men de gangliëncellen alleen hieraan al zonder twijfelen kan herkennen, wanneer soms het protoplasma minder goed of zelfs in het geheel niet gekleurd is. De uitloopers der cellen kan men met deze kleurmethode niet onderscheiden.

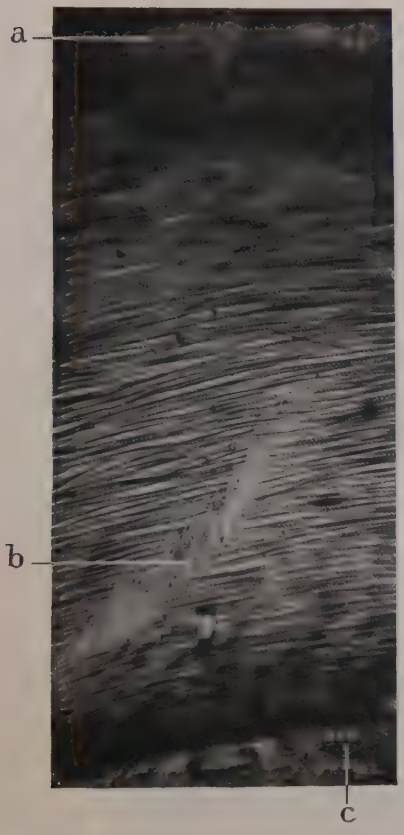


Fig. 4. Darm kat. a. Auerb. plexus. b. 3 gangliëncellen. c. submucosa. Dwarscoupe 10 μ. ijzerhaematoxyline-eosine. Microfoto.

Gaat men nu in dwarscoupes op zoek naar soortgelijke cellen in de circulaire spierlaag, dan zal het vrij spoedig mogen gelukken deze te vinden. Het feit, dat zij temidden van geheel andersoortig weefsel liggen; dikwijls in ruimten door de spiervezels uitgespaard; altijd in meer of mindere mate vergezeld zijn van bindweefsel, met de veel kleinere, onregelmatige, donkergekleurde kernen; vaak voorkomen in vaatzenuwbundels, die de ringspier schuin of dwars kruisen, doet ze reeds bij matige vergrooting (obj. C, oc. 4) zóó sterk opvallen, dat men na eenige routine ook één of twee cellen in een serie van tientallen coupes met zekerheid opmerkt en niemand die een blik door het mikroscoop werpt of bijgaande teekening (fig. 3) en microfoto's (fig. 4 en 5) bekijkt en vergelijkt met cellen in den plexus van Auerbach, zal een oogenblik aarzelen de gevonden elementen onder de gangliëncellen te rangschikken. In tegenstelling met EVANS en UNDERHILL, die slechts een heel enkele cel vonden en niet dachten aan een regelmatig voorkomen, kon ik vaststellen, dat deze gangliëncellen, hoewel onregelmatig verspreid, toch overal in de circulaire spierlaag aangetroffen kunnen worden.

Men vindt ze afzonderlijk en tot kleinere of grootere groepen vereenigd; men vindt ze aan den kant waar het mesenterium aan den darm vasthecht en juist aan de tegenovergestelde zijde; ze liggen in het buitenste, middelste, en binnenste gedeelte van de circulaire spierlaag; kortom er is geen enkel gedeelte van de ringspier, waarin we ze niet kunnen tegenkomen, al is hun

Fig. 5. Gangliëncellen van fig. 4. Sterkere vergrooting.

aantal gering en al kan men wel plaatsen van praedilectie aanwijzen. Dat het aantal niet groot is blijkt uit het volgende:

Maakt men in een reeks van coupes van den dunnen darm een grove telling van het aantal gangliëncellen, dat voorkomt in de plexus van AUERBACH en MEISSNER en neemt men hiervan het gemiddelde, dan komt men voor den plexus van AUERBACH op ongeveer 80, voor die van MEISSNER zelfs op 150 cellen in één coupe van 10μ.

Wanneer men nu weet, dat ik in een serie van 1000 coupes van 10 μ in de ringspier in het geheel slechts 165 gangliëncellen vond, dan blijkt hieruit wel het enorme verschil: 80 gangliëncellen in den plexus van Auerbach in één coupe van 10 μ, eveneens ongeveer 80 in 500 coupes, d.i. ½ c.m. gefixeerde darm, van de circulaire spierlaag.

Het was verder van belang de verspreiding van deze cellen na te gaan. Immers, zooals wij later zullen zien, bij de proeven met strookjes ringspier hebben de onderzoekers dikwijls het gedeelte van den ring, waar het mesenterium aan den darm hecht, weggenomen, deels uit overweging, dat de bloedvaten, die hier in grooter getale dan elders aan den darmomtrek, in de circulaire spierlaag dringen, wel zenuwbundels zouden meenemen, waarin gangliëncellen konden voorkomen, die van invloed zouden kunnen zijn op de contracties van de spier; deels omdat, juist tengevolge van die binnendringende vaatzenuwbundels, met het steeds begeleidende bindweefsel, de verschillende darmlagen bij de aanhechting van het mesenterium moeilijker dan op andere plaatsen van elkaar zijn te scheiden.

Van de 165 gevonden cellen nu bleek dat er 98 gelegen waren in dàt gedeelte van de circulaire spierlaag, dat ik achtte overeen te komen met de breedte van aanhechting van het mesenterium aan den darm, terwijl de rest van den omtrek van de ringspier, die zeker 4 à 5 maal zoo groot is als eerstgenoemd stuk, de overige 67 cellen bevatte. Een duidelijk overwegend aantal dus aan den kant van het mesenterium.

Een ander opvallend verschil was ook, dat steeds de grootere groepen zich aan deze zijde bevonden.

Trof ik in het overige gedeelte van de circulaire spierlaag veel afzonderlijk liggende cellen aan en kleine groepjes van 3—6 cellen, in het gedeelte bij het mesenterium vond ik hiernaast groepen van 8, 9, 25, éénmaal zelfs van 41 cellen. Dit vindt z'n oorzaak in de zooeven vermelde groote zenuwbundels, die, al dan niet door bloedvaten vergezeld, van den plexus van Auerbach uit in de ringsmusculatuur dringen, zich daar vertakken of doorgaan tot in de submucosa.

In een voorloopige mededeeling ('26) over dit onderzoek heb ik het gevondene aldus beschreven:

1. Al is hun aantal niet groot, in alle gedeelten van de circulaire spierlaag van den darmwand van de kat komen gangliëncellen voor.

2. De grootere groepen en ook de meeste cellen vindt men in dat gedeelte van de ringspier, waar het mesenterium aan den darm vasthecht.

Hieruit volgt vooreerst, dat het nooit mogelijk zal zijn, hoe men ook te werk gaat en welk gedeelte men ook neemt, een praeparaat van de circulaire spierlaag te verkrijgen, waarvan men zonder microscopisch onderzoek kan zeggen, dat het geen gangliëncellen bevat; vervolgens, dat men de meeste kans op een gangliëncellenvrij praeparaat heeft, wanneer men een gedeelte van den ring, gelegen bij de aanhechting van het mesenterium, wegneemt.

Dat het inderdaad mogelijk is zoo nu en dan een spierpraeparaat zonder gangliëncellen te verkrijgen, heb ik toentertijd voor het eerst aangetoond aan een praeparaat, dat prof. GASSER zoo vriendelijk was mij te verschaffen. Dit spierstrookje was in ZENKER gefixeerd. Een volkomen complete serie van dit stukje bleek na nauwgezet onderzoek *geen enkele gangliëncel* te bevatten.

GASSER zelf heeft dit eveneens bij 2 van 3 andere, met de pyronine-methylgroenmethode volgens HRYNTSCHAK op de aanwezigheid van gangliëncellen onderzochte praeparaten kunnen aantoonen. Persoonlijk heb ik later nog 11 spierstrookjes, die voor verschilende physiologische en pharmacologische onderzoekingen gebruikt waren, in series gesneden. Het geluk heeft mij blijkbaar niet zoo goed gediend als GASSER, daar ik slechts 3 hiervan geheel vrij van gangliëncellen vond.

De overige 8 bevatten 1, 2, 2, 2, 3, 9, 12 en 20 cellen. Het vrij groote aantal in de laatste 3 stukjes is te danken aan het voorkomen van groepjes van resp. 4, 7 en in het laatste geval van 5 en 10 cellen.

Treft men dus in praeparaten toevallig een zenuwbundel waarin zich zulke groepjes gangliëncellen bevinden, dan groeit het aantal cellen direct van slechts enkele tot een relatief groot aantal. Al komt dus wel eens een wat grootere groep ook in de ringspier tegenover de aanhechting van het mesenterium voor, ophoopingen zóó groot als bij het mesenterium heb ik in de paar duizend onderzochte doorsneden niet meer gevonden.

Dat het, zooals we gezien hebben, toch zoo nu en dan gelukt uit de circulaire spierlaag praeparaten te vervaardigen, die, ook bij het meest nauwkeurige onderzoek van geheel volledige seriën, geen enkele gangliëncel bevatten van het type zooals in den

Auerbachschen plexus voorkomt, is vooreerst te danken aan het feit, dat de gebruikte spierstrookjes zoo klein zijn. Naar later uitvoerig beschreven zal worden, bestaan ze slechts uit $^2/_3$ à $^3/_4$ van den omtrek, zijn 1 à 2 m.m. breed en worden alleen uit ongeveer de binnenste helft van de ringspier vervaardigd. Vervolgens liggen de weinige gangliëncellen, die in de ringspier tegenover het mesenterium voorkomen, onregelmatig verspreid, zoodat men tientallen opeenvolgende coupes kan doorzoeken, zonder ook maar één gangliëncel te ontmoeten, om dan plotseling weer op een enkeling of groepje te stuiten.

De praeparaten nu die geen enkele gangliëncel bevatten vertoonen vóór hun fixatie spontane bewegingen (fig. 51, 62 en 81).

Al was het à priori wel heel onwaarschijnlijk, dat van de enkele gangliëncellen die er in een spierpraeparaat meestal (bij de door GASSER en mij onderzochte stukjes in 9 van de 15 gevallen) voorkomen, de impuls zou uitgaan tot beweging van de spier, hiermede is het positieve bewijs geleverd, dat *spontane rhythmische contracties onder bepaalde omstandigheden ook zonder deze cellen* kunnen plaats hebben en aangezien de contracties van praeparaten met ènkele èn die van praeparaten zònder gangliëncellen in geen enkel opzicht van elkaar verschillen, kunnen we dus met zekerheid ook de mogelijkheid, dat deze sporadisch voorkomende gangliëncellen centra voor het ontstaan der beweging van eerstgenoemde soort praeparaten zouden vormen, uitschakelen.

De myogenisten zullen met voldoening deze uitslag begroeten en thans misschien hun meening, dat de spontane contracties hun oorsprong in de spier zelve vinden, bewezen achten.

Dit mag men echter geenszins aannemen. Immers de oplossing van het probleem is slechts een schijnbare; het vraagstuk heeft zich alleen verplaatst van den buiten de spierlaag gelegen plexus van Auerbach en de gangliëncellen van dit type die hier en daar in de ringspier liggen, naar andere elementen, die in ieder praeparaat van deze spierlaag ook nog te vinden zijn en wel de zgn. „interstitieele cellen van CAJAL".

Ik wil dit onderwerp echter nog even laten rusten, om eerst een korte beschrijving te geven van de gangliëncellen, die den plexus van Auerbach samenstellen en eerst daarna te zien wat er omtrent het verdere nerveuse apparaat in den darm valt op te merken.

HOOFDSTUK II.

DE TWEE TYPEN VAN GANGLIENCELLEN IN DEN PLEXUS VAN AUERBACH.

Onze kennis over den fijneren bouw van de plexus van AUERBACH en MEISSNER is in de eerste plaats gebonden aan de namen van twee groote histologen op het gebied van het zenuwstelsel, CAJAL en DOGIEL.

Heel veel weten we van de samenstelling van deze plexus niet, — „da die Darstellung der betreffenden Strukturen eine der schwierigsten Aufgaben der histologischen Technik ist." (E. MÜLLER, 1920). Van functioneel standpunt uit gezien — „next tot nothing" — zegt RANSON en we kunnen dus van te voren vermoeden dat het aantal hypothesen, dat we op dit terrein kùnnen ontmoeten, omgekeerd evenredig zal zijn aan onze hoeveelheid kennis.

We zullen ons hier niet in begeven, alleen dààr een enkele aanstippen, waar het de schijn heeft, dat de oorsprong van morphologische verschillen te vinden is in de begeerte een anatomische basis te vormen voor bepaalde physiologische constructies.

Wanneer nu het weinige dat we meenden zeker te weten, in de laatste jaren door enkele onderzoekers nog weer in twijfel wordt getrokken, dan worden daardoor een mededeeling en afbeeldingen gerechtvaardigd, die wel geen nieuwe gezichtspunten openen, maar toch, op grond van praeparaten, verkregen met een voor dit doel nog niet gebezigde methode, m.i. geen enkelen twijfel laten over de juistheid van de vondst van DOGIEL: het bestaan van twee verschillende typen van cellen in de darmplexus.

Aan de hand van Golgipraeparaten had CAJAL reeds in 1893 de cellen, die de plexus in den darm samenstellen beschreven

als multipolaire gangliëncellen met lange gelijkvormige uitloopers (fig. 6, 7 en 13), toen DOGIEL (1895) met methyleenblauw twee soorten van gangliëncellen vond en hiervan direct klassieke afbeeldingen gaf.

Het eerste type had kortere of langere dendriten, die zich in

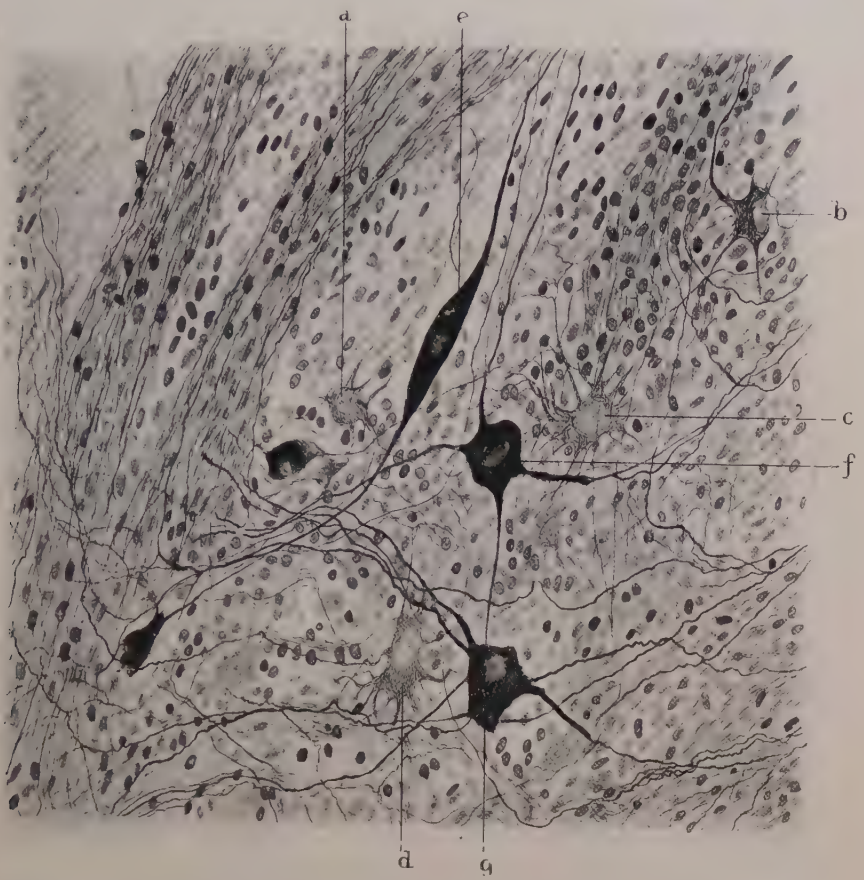


Fig. 6. Darm kat. Auerb. plexus. a, b, c, d gangliëncellen type I. e, f, g gangliëncellen type II. Vlaktecoupe 40 μ, Gros-Bielschowsky. Vergr. 350 ×. Verkl. $^4/_5$.

de omgeving van het cellichaam vertakten en één langen neuriet, die tot in de musculatuur vervolgd kon worden (fig. 12).

Het tweede type, identiek met de door CAJAL waargenomen elementen, werd gevormd door cellen met een kleiner of grooter

aantal zeer lange dendriten en een neuriet, die met deze dendriten een sterke gelijkenis vertoonde (fig. 13). Later (1899) heeft DOGIEL, naar wij verder (bladz. 16) zullen zien, nog een derde, overgangstype onderscheiden. Daar het echter m.i. beter is dit type te laten vervallen, kunnen we dit hier stilzwijgend voorbijgaan.

LA VILLA (1897) heeft, eveneens met de methyleenblauwmethode, de waarnemingen van DOGIEL, wat betreft type I, geheel kunnen bevestigen.

Waar deze evenwel bij type II een der uitloopers den naam van neuriet geeft, kunnen LA VILLA, CAJAL en anderen geen enkel verschil in vorm en gedrag der uitloopers, dat een onderscheid tusschen neuriet en dendriten zou wettigen, ontdekken, al ontkennen zij geenszins de mogelijkheid dat een dergelijk verschil misschien eens zal kunnen gevonden worden.

M.i. volkomen terecht zegt daarom CAJAL, op grond van het feit dat DOGIEL, naar aanleiding van z'n eigen onderzoekingen en die van z'n leerling SAKUSSEW, gemeend heeft het eerste type met motorische, het tweede, dat met z'n dendriten vanuit de klieren en het slijmvliesepitheel prikkels zou kunnen opnemen en overbrengen op het eerste type, met sensibele functie te moeten bedeelen: —„Nous croyons donc que l'opinion de DOGIEL est une pure hypothèse, inspirée peutêtre par des considérations physiologiques."

Terwijl nu, na de genoemde onderzoekers nog L. R. MÜLLER (1911) afbeeldingen van gangliëncellen uit den plexus myentericus geeft, geimpregneerd volgens BIELSCHOWSKY, en hierbij vrij liggende neuronen met veel uitloopers en dicht tegen de spiervezels gelegen cellen met korte dendriten onderscheidt en ERIK MÜLLER (1924) wederom met methyleenblauw de twee typen van DOGIEL aantoont, komen KUNTZ (1913 en '22) en JOHNSON (1925) het bestaan van twee scherp onderscheiden soorten ontkennen.

KUNTZ vindt wel in met de zilverpyridinemethode volgens RANSON geimpregneerde praeparaten, gangliëncellen die sterk in grootte, vorm en algemeen karakter verschillen en hij kàn ook wel gangliëncellen van bepaalde typen onderscheiden, maar de afwijkingen van deze typen zijn volgens hem zóó veelvuldig, dat een strakke indeeling niet bevredigt.

Het meest belangrijke verschil tusschen de gangliëncellen is volgens KUNTZ gelegen in de lengte en de verdeeling van hun dendriten en zonder nu als DOGIEL twee verschillende typen aan

te nemen, maakt hij toch, evenals deze, bij àlle cellen verschil tusschen neuriten en dendriten en grondt hierop een schema over de functioneele verhoudingen der gangliëncellen in den darmwand, dat bijna geheel met de zooeven aangegeven hypothese van DOGIEL overeenkomt, zonder evenwel, zooals ERIK MÜLLER zegt, — „dass des Autor mit einer Silbe die Ansicht des hervorragenden russischen Histologen bespricht."

JOHNSON vindt, met dezelfde methode als KUNTZ, in den plexus myentericus maar één type van cellen — „probably the

Fig. 7. Darm kat, Auerbachsche plexus. Gangliëncellen type II. Vlaktecoupe 35 μ. Gros-Bielschowsky. Microfoto.

type I cells of MÜLLER" — waarmee waarschijnlijk het eerste type van DOGIEL bedoeld wordt.

In praeparaten van den plexus myentericus nu, gekleurd met de methode van EHRLICH volgens DOGIEL en geimpregneerd naar BIELSCHOWSKY in de modificatie GROS, heb ik ten duidelijkste naast elkander twee morphologisch verschillende celtypen kunnen aantoonen.

Na de voortreffelijke uitvoerige beschrijvingen, hiervan reeds door CAJAL, DOGIEL en LA VILLA gegeven, is het onnoodig dit hier te herhalen.

Het tweede, wat grootere, bipolaire of multipolaire type (fig. 6, 7 en 13), met z'n lange volkomen gelijksoortige uitloopers, die alle in zenuwbundels overgaan en zich daarin buiten hun ganglion van oorsprong begeven, steekt scherp af tegen de eerste soort van cellen met hun kortere of langere, meer of minder sterk vertakte dendriten, die alle in het ganglion waar ze ontstaan op nog niet geheel opgehelderde wijze hun einde vinden, en één langen neuriet, die men tot in een zenuwbundel kan vervolgen, om hem daar tenslotte, evenals met de uitloopers

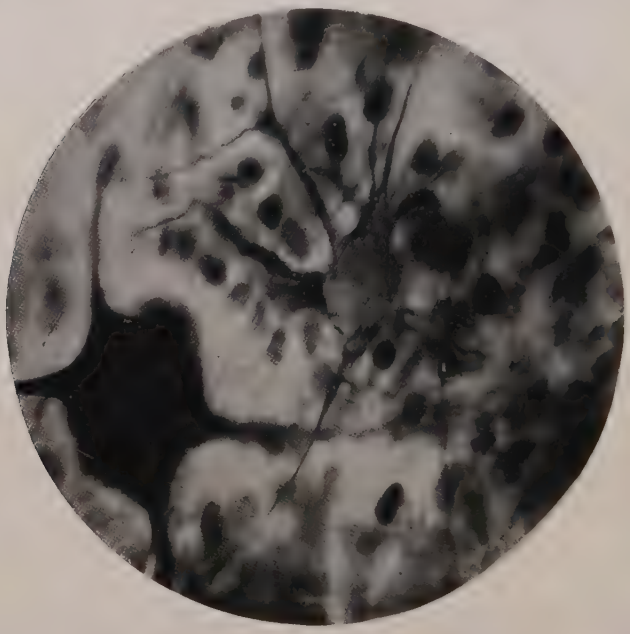


Fig. 8. Cellen c en f (type I en II) van fig. 6 en 9. Microfoto.

van het tweede type het geval is, in het gewirwar van draden te verliezen (fig. 6 en 8—12).

Wel ontmoet men nu, vooral bij het eerste type, sterke variaties binnen het kader van elke soort, zoodat men bij zeer lange dendriten misschien van een overgangstype zou kunnen spreken. DOGIEL onderscheidt dan ook in zijn publicatie van 1899, waar men bewonderenswaardig fraaie afbeeldingen van met methyleenblauw gekleurde gangliëncellen van den Auerbachschen plexus kan vinden, een 3de type van deze cellen. Dit type gelijkt door z'n zeer lange dendriten, die het onderscheiden

van den neuriet heel moeilijk kunnen maken, aan den eenen kant op de gangliëncellen van het tweede soort; aan den

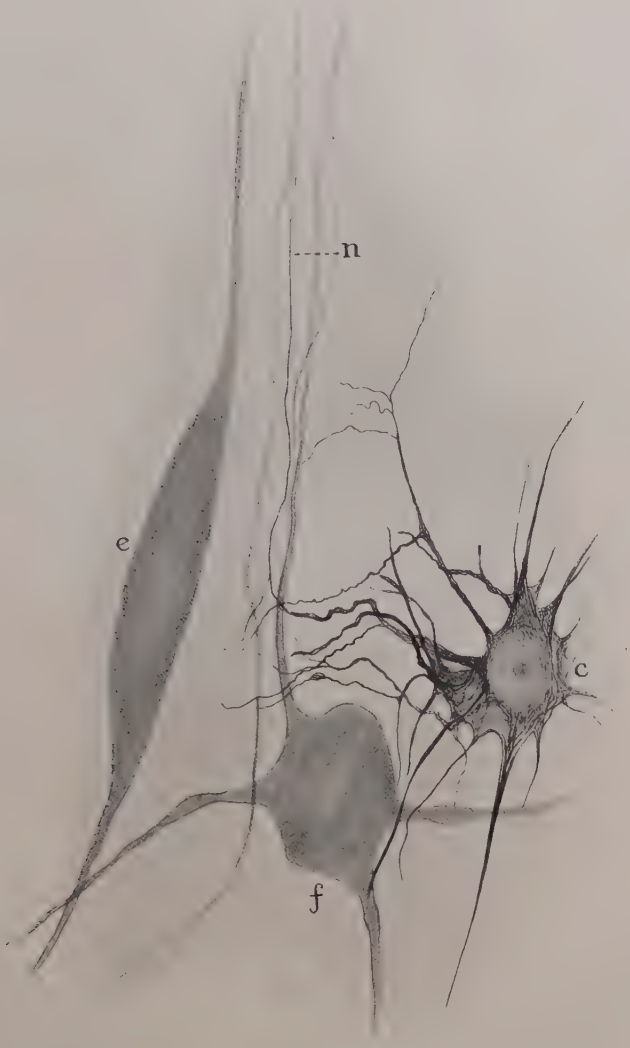


Fig. 9. Cellen c (type I) en e en f (type II) van fig. 6 (e en g met opzet zwakker weergegeven). n. neuriet. Vergr. 625 ×.

anderen kant is er echter deze overeenkomst met de cellen van het eerste type, dat ook hùn lange dendriten altijd binnen het

ganglion van oorsprong blijven en slechts de neuriet zich in een zenuwbundel begeeft.

Het eenige verschil tusschen type I en III is dus eigenlijk gelegen in de mindere of meerdere lengte der dendriten en waar men vele overgangen kan vinden tusschen de beide uitersten, cellen met heele korte en cellen met heele lange dendriten en een neuriet, lijkt het mij beter aan de oorspronkelijke indeeling van DOGIEL, die maar twee typen omvat, vast te houden.

Het hoofdverschil tusschen de beide groepen, gelijkvormige uitloopers bij de eene soort, dendriten en een neuriet bij de andere, is in praeparaten waar men ze naast elkander ziet nu zóó opvallend, dat ik geneigd ben de in dit opzicht onduidelijke resultaten van KUNTZ en JOHNSON toe te schrijven aan de door hen gebruikte methode.

Wat toch is het geval?

Wij beschikken voor dit werk over geen enkele zilvermethode die ons met zekerheid alles laat zien. De methoden van CAJAL en BIELSCHOWSKY, hoe goed ook voor de studie van andere deelen van het sympathische zenuwstelsel, — „failed utterly in the hands of the writer (KUNTZ, 1913) when applied to the digestive tube of the cat and the dog."

KUNTZ heeft daarom gebruik gemaakt van de zilverpyridine-methode, die dan nog de meest bevredigende resultaten gaf, — „although the ideal method for this work apparently awaits discovery." (JOHNSON, 1925).

Zelf had ik reeds vele, op een enkele uitzondering na vruchtelooze pogingen in het werk gesteld, den plexus van AUERBACH volgens CAJAL of BIELSCHOWSKY te kleuren, toen ik kennis maakte met de modificatie, die GROS van de laatste wijze van impregnatie gegeven heeft en deze methode, die voor bepaalde doeleinden meer en meer ingang vindt, heeft mij op dit terrein werkelijk verder gebracht[1]).

Als materiaal gebruikte ik den darm van de kat.

Nadat het dier vanuit de carotiden verbloed was, werden stukjes van den dunnen darm genomen, opengeknipt langs de aanhechting van het mesenterium, opgespannen en gedurende enkele dagen tot vele maanden gefixeerd in neutrale formol 12%. Het opspannen heeft het voordeel, dat de plexus van AUERBACH, die slechts een zeer dunne laag tusschen lengte- en ringspier vormt, in een plat vlak komt te liggen en daar de meeste uitloopers der gangliëncellen zich in dit vlak verspreiden, heeft men, wanneer men nu op het vriesmicrotoom, te beginnen met de serosa, vlakte-coupes, die tot 40 à 50 μ dik kunnen zijn, maakt, de grootste kans in één

[1]) Deze methode en haar juiste toepassing dank ik aan de vriendelijkheid van Dr. ERNST HERZOG, Heidelberg.

coupe een groep cellen met hun uitloopers te treffen, hoewel men ook op deze wijze t.g.v. de fijnheid van de laag altijd ook lengte- en ringspiervezels raakt, die dan in de doorsnede loodrecht op elkaar staan en waartusschen men de gangliëncellen kan waarnemen.

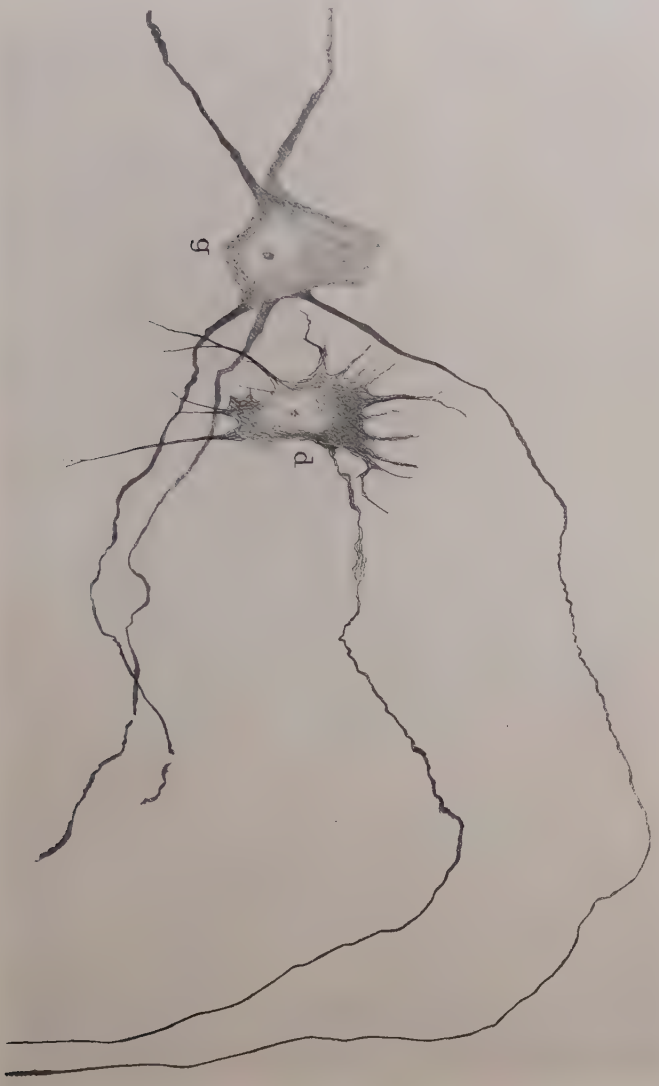


Fig. 10. Cellen d (type I) en g (type II) van fig. 6 (g met opzet zwak weergegeven). Vergr. 625 ×. Verkl. 4/5.

De BIELSCHOWSKY-GROS methode nu maakt het mogelijk, in den tijd van enkele uren met volkomen zekerheid een aantal praeparaten van den Auerbachschen plexus te vervaardigen, die

bijzonder geschikt zijn voor een nauwkeurige studie van bepaalde hierin voorkomende zenuwelementen, daar deze methode in een bepaald stadium der impregnatie het nerveuze weefsel zóó electief kleurt, dat dit op bijna kleurloozen ondergrond verschijnt, waardoor praeparaten van 35 μ en meer nog geheel doorzichtig zijn, ja zich zelfs leenen voor het maken van microfoto's (fig. 7 en 8).

Evenwel, hoe mooi voor dit doel deze methode lijkt, ook hieraan kleven grove onvolkomenheden. Al gauw komt men tot de conclusie, dat men wel met zekerheid den plexus van Auerbach kleurt, maar óók, dat zich slechts een zeer bepaald gedeelte der aanwezige gangliëncellen, nml. het tweede type impregneert en alleen door louter toeval heb ik, op tallooze andere, een paar praeparaten gekregen, waarin naast de tweede ook de eerste soort cellen te zien is, maar hier nu ook zóó overtuigend en zóó geheel in overeenstemming met methyleenblauwpraeparaten, dat m.i. twijfel niet mogelijk is en hiermede is dus, en voor zoover mij bekend voor het eerst, *ook met zilver het bestaan van twee morphologisch verschillende typen van gangliëncellen in den Auerbachschen plexus aangetoond.*

Fig. 6 geeft een zoo getrouw mogelijke weergave van een normalen plexus van Auerbach, of liever van een plexus, zooals die er na goed gelukte impregnatie volgens GROS uitziet, want ook hier zal nog wel het een of ander verborgen gebleven zijn. Het verschil in vorm en karakter van cellen en uitloopers, zooals hierboven beschreven, het verschil in sterkte van impregnatie, zoodat het tweede type (e, f, g) geheel domineert en men moet zoeken het eerste (a, b, c, d) te vinden, komt hierbij wel heel duidelijk uit.

Fig. 7 daarentegen geeft een microfoto van een 35 μ dik praeparaat, waarin, zooals bijna altijd, alleen cellen van het tweede type gekleurd zijn en toont zeer demonstratief hoe electief deze methode soms werkt.

Fig. 8 is een microfoto van cel c, uit het praeparaat van fig. 6, en dient alleen om degenen, die misschien wat sceptisch tegenover de objectiviteit van teekeningen staan, wat meer vertrouwen hieromtrent in te boezemen, terwijl fig. 9, 10 en 11 de cellen van het eerste type a, b, c en d in vergrooten vorm laten zien.

Vergelijkt men nu deze figuren met de fig. 12 en 13, afkomstig van methyleenblauwpraeparaten, dan ziet men hoe de verschillende celsoorten elkaar volkomen dekken.

Dat type I moeilijk is te impregneeren met zilver, blijkt wel uit hetgeen LA VILLA hieromtrent zegt: „Ces éléments sont extrêmement nombreux dans les préparations au bleu de méthylène; il n'en parait aucun, au contraire, dans les coupes tirées des pièces impregnées par le chromate d'argent; on s'explique ainsi pourquoi il n'ont pas été signalés par CAJAL."

Zou het nu zoo onmogelijk zijn dat weer een andere zilver-

Fig.. 11. Cellen a en b (type I) van fig. 6. Vergr. 625 ×. Verkl $^4/_5$.

methode, en ik heb hierbij voornamelijk het oog op de zilverpyridineimpregnatie, sommige elementen in 't geheel niet of minder duidelijk te voorschijn doet treden en dat hierin het verschil van KUNTZ en JOHNSON met de overige onderzoekers is te vinden?

Ik kan dit aan de hand van hun teekeningen niet met zekerheid uitmaken, onwaarschijnlijk zou ik het evenwel niet vinden.

Laten we toch niet denken, en ik geloof dat het nuttig is hier

nog eens op te wijzen, dat we met de methyleenblauw- of eenige zilvermethode in onze praeparaten tegelijkertijd alles te zien krijgen wat er ook werkelijk in aanwezig is. We beschikken over geen enkele impregnatie, die ons alles toont en ik weet niet of we al te zeer moeten verlangen dat een dergelijke methode spoedig gevonden wordt. Zeker zullen we er veel van kunnen leeren, maar zeker is het ook, dat we voor het nagaan van detailquaesties toch weer gaarne de oudere, minder volledige

Fig. 12. Darm kat. Auerb. plexus. Gangliëncellen type I. Methyleenblauw Ehrlich-Dogiel. Vergr. 750 ×. Verkl. $^3/_5$.

methoden ter hand zullen nemen, waar juist een gedeeltelijke impregnatie voor het onderling verband der zenuwelementen en het verloop der zenuwvezelen buitengewoon leerzaam kan zijn, daar het verkregen beeld veel minder verwarrend is. Ook zou het vinden van een methode, die we maar als een nooit falend middel hadden aan te wenden, gewis een gedeelte der eigenaardige charme wegnemen, die nu eenmaal eigen is aan het tegenwoordig vervaardigen van zilverpraeparaten, met hun tallooze teleurstellingen, maar eveneens onverwachte, verrassend schoone uitkomsten; en tegenover de winst van het

meerdere weten, zou dit zeker als een verlies voor de beoefenaars der histologie moeten geboekt worden.

Dit neemt niet weg dat de thans meest gebruikte methoden

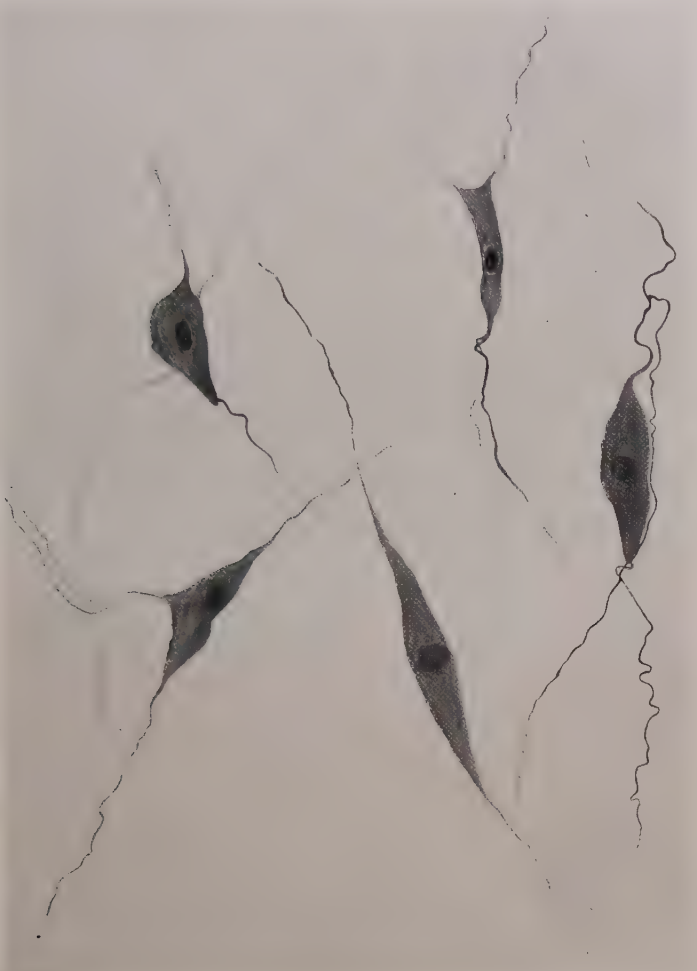


Fig. 13. Darm kat. Auerbachsche plexus. Gangliëncellen type II. Methyleenblauw Ehrlich-Dogiel. Vergr. 750 ×. Verkl. $^3/_5$.

het nadeel hebben, dat zij zoo licht leiden tot het trekken van conclusies uit dingen, die men niet ziet. Dat dit gevaarlijk is, behoeft eigenlijk niet gezegd; dat het toch gebeurt, wordt b.v. bewezen door het feit, dat STÖHR jr. (1926), wanneer hij met

de Grosmethode alleen in enkele spiervezels van de blaas zenuweindigingen vindt, eerder bereid is aan te nemen dat bij lange na niet alle spiervezels een innervatie ontvangen, dan deze omstandigheid toe te schrijven aan de mogelijkheid van een onvolledige impregnatie, terwijl op grond van methyleenblauwpraeparaten TIEGS (1924), als schrille tegenstelling hiermede, niet slechts een enkele, maar zelfs een dubbele innervatie voor elke spiercel opeischt en hiervan voor de musculatuur van de maag van den kikvorsch ook afbeeldingen geeft.

En wanneer GASSER (1926), bij onderzoek van met methyleenblauw gekleurde stukjes van de circulaire spierlaag, in sommige praeparaten geen „interstitieele cellen" vindt, aarzelt hij niet aan te nemen, dat deze elementen er dan ook werkelijk niet in voorkomen en hieruit te concludeeren dat de contracties die zulke praeparaten vertoonen dus myogeen van aard zijn, terwijl toch de methyleenblauwmethode zeker geen methode is, die ons altijd alle „interstitieele cellen" laat zien.

Hiermee zijn we vanzelf op het onderwerp gekomen dat ons thans zal bezighouden, nml. de „interstitieele cellen van Cajal".

HOOFDSTUK III.

DE „INTERSTITIEELE CELLEN VAN CAJAL".

De geschiedenis der elementen, die den naam van „interstitieele cellen van CAJAL" gekregen hebben, gaat terug tot 1889.

In dat jaar, uitvoeriger in 1893 en later in zijn „Histologie du système nerveux" (1911), beschreef CAJAL aan de hand van eigen Golgi-praeparaten en methyleenblauwpraeparaten van LA VILLA, door hem in het maagdarmkanaal van den kikvorsch en verschillende zoogdieren ontdekte spoelvormige, driehoekige of stervormige elementen met een klein cellichaam, weinig protoplasma en lange uitloopers, die zich dikwijls onder rechte hoeken vertakken, met elkander anastomoseeren en zoo een nauwmazige plexus vormen (CAJAL 1911, fig 572, blz. 924). Hij gaf hieraan den naam van „neurones sympathiques interstitiels."

Men vindt deze elementen om de gangliën en zenuwbundels van den Auerbachschen plexus, in de mazen en aan de peripherie ervan, in de buurt der bloedvaten, in de mucosa en submucosa en ook in de spierlagen zelf.

In de laatste treft men aan wat CAJAL den „plexus musculaire profond" noemt. Deze is opgebouwd uit fijnere en grovere zenuwbundels, die afgaan van de bundels welke vanuit den plexus in de musculatuur dringen, meest parallel aan de gladde spiervezels verloopen en onder elkaar weer door dwarse of schuine bundels verbonden zijn (fig. 14).

In de mazen van dezen groveren plexus wordt door een samenstel van fijnere bundeltjes weer een fijnere plexus gevormd, de „plexus terminal ou interstiel" (fig. 15).

De bundeltjes van „plexus musculaire profond" en „interstitiel" worden gevormd door de ascylinders der gangliëncellen van den plexus van Auerbach en de interstitieele cellen

met hun uitloopers. Deze interstitieele cellen vindt men dus volgens CAJAL ingesloten in de nog wat grovere zenuwbundels,

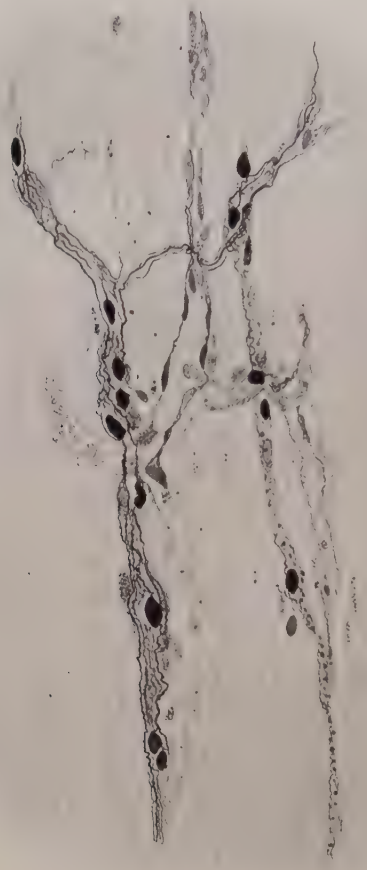


Fig. 14. Darm kat. „Plexus musculaire profond", begeleid door bloedvat.

waar zij in Golgipraeparaten waarin ze niet geimpregneerd zijn openingen laten (cavités du plexus destinées aux cellules précédentes" teekent CAJAL bij fig 575, blz. 927 aan) èn, om zoo te zeggen vrij, in de fijnste bundeltjes van den „plexus interstitiel".

De fijnste vertakkingen van de ascylinders eindigen naar CAJAL vrij op de gladde spiercellen, die der interstitieele cellen- „pâles et granuleux, semblent entrer en rapport avec les fibres musculaires".

Wanneer ik CAJAL goed begrijp hebben we dus in den darm, zoowel in den plexus van Auerbach als in de spierlagen te doen met twee verschillende systemen, die, hoewel in elkander besloten, toch onafhankelijk van elkaar zijn. CAJAL zelf zegt na z'n uiteenzetting: „Il resulte de cette déscription qu'il existe dans les muscles lisses deux sortes d'arborisations nerveuses; les principales qui proviennent des grandes cellules ganglionnaires du plexus d'Auerbach et sont en même temps les plus nombreuses, et les accessoires qui émanent des cellules interstitielles. Quel est la proportion exacte de ces deux ordres d'élements et quel est leur rôle dans l'excitation de la fibre musculaire lisse? C'est que nous ignorons encore."

We zouden dus hier met een dubbele innervatie te doen hebben en CAJAL uit als een stoutmoedige veronderstelling, dat de interstitieele cellen onder invloed der van buiten den darm komende sympathische vezelen zouden staan.

DOGIEL heeft in 1895 met de methyleenblauwmethode bepaalde elementen in den darm onderzocht, die hij gelijk acht aan de interstitieele cellen van CAJAL. Hij beschrijft ze evenwel als cellen die in geenerlei verband staan met de elementen in de gangliën of de zenuwbundels, die deze verbinden. Zij omhullen slechts als een perivasculair vlechtwerk de darmarterien, venen, capillairen en lympfhvaten en daar voornamelijk de Auerbachsche plexus door een net van capilairen omgeven is, lijkt het of de plexus zelf door de uitloopers dezer cellen omvlochten wordt. In werkelijkheid hebben we hier evenwel met een eigenaardige bindweefselformatie te maken.

In een nadere publicatie (1899) vermeldt DOGIEL, dat hij precies dezelfde elementen, die hij dan als „sternförmige Zellen" betitelt, gevonden heeft in het onderhuidsch bindweefsel, centrum tendineum van het diaphragma en het pezige gedeelte der buik- en andere spieren.

„Sie lagen den Wänden der Gefässe wie auch den Bündeln leimgebender Fasern dicht an und traten mit auffallender Deutlichkeit hervor. In dem Unterhautszellgewebe bildeten die erwähnten Zellen, indem ihre Fortsätze sich unter einander verbanden, ganze Netze und erinnerten ausserordentlich an jene peripheren Nervenzellen, welche von mehreren Forschern für

viele wirbellose Thiere beschrieben wurden" (blz. 153). En een alinea eerder zegt DOGIEL: „In Anbetracht des Umstandes, dass die sternförmigen Zellen im Darm sich nicht selten bei Anwendung der Golgischen Methode ebenso wie die Gangliënzellen des zweiten Typus färben, während die Zellen der anderen Typen ungefärbt bleiben—hat R. y. CAJAL, welche warscheinlich auf seinen Praeparaten beide Zellarten sah, dieselben indentifiziert und für besondere Gangliënzellen angesehn, deren Fortsätze alle den Charakter von Nervenfortsätze haben."

Alles bijeen genomen meent DOGIEL de onderhavige elementen „mit vollem Recht zu den Bindegewebszellen rechnen zu können."

Ter verdediging van den nerveusen aard van genoemde elementen voert LA VILLA aan dat het karakter der cellen geheel anders is; dat de uitloopers veel langer zijn dan die van bindweefselcellen; zich geheel in tegenstelling met die der laatste gretig kleuren met methyleenblauw; er variceus uitzien, zooals we dat bij deze kleurmethode van zenuwelementen gewend zijn; en dat, wanneer we hier werkelijk met bindweefsel te doen hadden, zooals naast DOGIEL ook KÖLLIKER betoogt, het noodzakelijk zou zijn een bijzondere soort hiervan aan te nemen, die alleen zou voorkomen in weefsels met sympathische zenuwplexus (bloedvaten, klieren, gladde spieren). „La chose serait passablement étrange", zegt LA VILLA en hij houdt het er dan ook voor dat we hier met werkelijke zenuwcellen te doen hebben, hoewel van primitief karakter, zonder differenciatie in hun uitloopers, zooals b.v. de sterk rudimentaire neuronen van hydra's en andere invertebraten.

CAJAL is het geheel met deze opmerkingen eens, toont ten overvloede nog duidelijke neurofibrillen in de bewuste cellen aan en acht hiermede het pleit beslecht: „Par consequent, si le débat est définitivement tranché au point de vue anatomique, il n'est pas au point de vue physiologique. Car nous ignorons toujours le rôle joué par les cellules nerveuses interstitielles."

Ondanks deze „beslissing" zien we dat vooral in de laatste jaren vele onderzoekers aan het werk zijn getogen en tot op den huidigen dag twisten over de vraag of de interstitieele cellen bindweefselcellen dan wel nerveuse elementen zijn.

ERIK MÜLLER ('21) neemt het voor de zenuwelementen op. Hoe hij er evenwel toe komt de interstitieele cellen op één lijn te stellen met de gangliëncellen van het tweede type, enkel met verschil dat bij de eerste de uitloopers wat korter zijn, is niet

duidelijk, daar toch het onderscheid tusschen typische gangliëncellen en interstitieele cellen terstond in het oog springt.

De voorstanders van het bindweefsel, die allen uit methyleenblauwpraeparaten hun conclusies getrokken hebben, vormen een eerbiedwaardige rij. We vinden onder hen MARTIN HEIDENHAIN, CARL HUBER, KUNTZ, JOHNSON, COLE, TIEGS en GASSER.

Hun argumenten zijn vele en velerlei.

Interstitieele cellen kleuren zich met methyleenblauw gemakkelijker en sterker dan gangliëncellen; hun structuur is anders; zij vertoonen anastomosen, hoewel deze dikwijls meer schijn dan werkelijkheid zijn; ze zijn veel kleiner; komen niet alleen in den Auerbachschen plexus voor, maar overal in de spierlagen, waar ze de spiercellen zóó omvlechten, dat men wel den indruk van steunelementen moet krijgen en zijn altijd dáár te vinden, waar men rijkelijk bindweefsel verwachten en aantoonen kan.

„The syncytial network bears no resemblance to nervous tissue", zegt JOHNSON (1925), „and although it occupies the intermuscular space in company with the myenteric plexus, it extends beyond the limits of this space, between the muscle bundles. It is undoubtedly composed of connective tissue, perhaps slightly modified to met the functional demands of its somewhat unusual anatomical position."

Noch afzonderlijk, noch tezamen geven bovengenoemde argumenten evenwel een doorslaand bewijs voor het bindweefselkarakter der interstitieele cellen, daar een in den plexus en spierlagen voorkomend rijkelijk vertakt nerveus netwerk dezelfde eigenschappen zou kunnen bezitten.

Het is moeilijk eenheid te brengen in deze geheel tegenstrijdige meeningen. Moeilijk vooreerst omdat onze kleurmethoden niet volmaakt zijn. Methyleenblauw doet ons protoplasma zien, maar laat meest in den steek waar het betreft hierin neurofibrillen aan te toonen; ook is het minder geschikt mogelijk fijne verbindingen met gangliën of zenuwbundels aan den eenen kant en gladde spiercellen, klieren of bloedvaten aan den anderen kant duidelijk te voorschijn te doen treden. Scherpe impregnatie van protoplasma en neurofibrillen tegelijkertijd, komt bij de oudere zilvermethoden niet zoo vaak voor en deze zijn daarom ook niet in staat geweest de fijnere samenhang met de omgeving op te helderen.

Zoo zien we het dus gebeuren, dat DOGIEL niet twijfelt aan het bindweefselkarakter van z'n „sternförmige Zellen", en elk

verband met het zenuwweefsel loochent, terwijl CAJAL ten volle overtuigd is van den nerveusen aard zijner „neurones interstitiels", maar zich toch zeer voorzichtig uitlaat over het lot van hun fijnste vertakkingen en ze in een afzonderlijk systeem onderbrengt, dat naast de hoofdinnervatie voorkomt, zonder hiermede in verbinding te treden.

Naast de genoemde technische onvolkomenheden zijn er nog enkele andere oorzaken aan te wijzen die den strijd, bindweefsel of zenuwelementen, gaande houden.

Vooreerst is het twijfelachtig of alle onderzoekers wel altijd dezelfde elementen onder oogen hebben gehad. Nauwkeurige teekeningen ontbreken al te vaak, of men verwijst naar gepubliceerde afbeeldingen die men op tweeërlei wijze kan uitleggen.

Vervolgens kunnen zenuwelementen van het karakter waarmede we hier te maken hebben moeilijk te onderscheiden zijn van bindweefsel, vooral daar heel vaak de kleuring niet volledig is.

Deze beide verwarring stichtende oorzaken vinden verderop nog een nadere bespreking.

Een verrassende oplossing van het geheele probleem der interstitieele cellen heeft LAWRENTJEW gegeven door zijn onderzoekingen over dit thema, eveneens in het laboratorium van prof. BOEKE met de reeds vermelde methode van GROS verricht.

In een bepaald stadium der impregnatie kleuren zich hiermee soms kernen protoplasma en neurofibrillen scherp naast elkander. Onderzoekt men nu in den darmwand, b.v. in de submucosa, die zich hier het beste voor leent, de rijkelijk voorkomende vlechtwerken van neurofibrillenbundels, dan ziet men dat deze gevormd worden door zich vertakkende, overal samenhangende strengen van protoplasma, waarbinnen ronde en ovale kernen en neurofibrillenbundels besloten liggen. De kernen vindt men in de rechte gedeelten der protoplasmastrengen en op hun vertakkingsplaatsen; de neurofibrillenbundels loopen er dikwijls niet eenvoudig aan voorbij, maar slingeren zich vooral op de knooppunten om de kernen heen, vormen er een soort vlechtwerk en vervolgen dan weer hun weg in de baan van protoplasma.

We hebben dus in het maagdarmkanaal (en LAWRENTJEW toonde dit eveneens voor de blaas aan) te doen met een *ononderbroken, syncytiale geleidingsbaan voor neurofibrillen*, waarvan we de samenstellende elementen, naar de terminologie van HELD en in overeenstemming met de fraaie onderzoekingen van BOEKE en HERINGA over de ontwikkeling en de- en regeneratie

van het perifere zenuwstelsel, *lemnoblasten* kunnen noemen.

In de spierlagen zijn de verhoudingen ongeveer gelijk. Ook hier zijn de zenuwbundels, zooals we die in den „plexus musculaire profond" vinden (fig. 14), niets anders dan samenhangende banen van protoplasma, waarin kernen en neurofibrillenbundels gelegen zijn. Hiervanuit gaan de fijne bundels en bundeltjes, die de bovenvermelde „plexus terminal ou interstitiel" vormen (fig. 15). In het verloop van deze strengetjes en op de vertakkingsplaatsen vinden we weer ovale of ronde, meest bijna zwart geïmpregneerde kernen. Wat we verder zien beschrijft LAWRENTJEW aldus: „Die Nervenfäden gehen um den Kern von der einen oder von beiden Seiten herum und verzweigen sich dann nach allen Seiten unter einem weit stumpfen

Fig. 15. Darm kat. Interstitieele plexus. Bij a is bijna alleen protoplasma geïmpregneerd. b een der interstitieele cellen met duidelijk protoplasma en neurofibrillen. Bielschowsky-Gros. Vergr. 1000 ×. Naar LAWRENTJEW.

Winkel, indem sie aber stets innerhalb des feinem Protoplasmafortsatzes bleiben, und sobald sie eine bestimmte glatte Muskelfaser erreichen, bilden sie in derselben eine motorische Endigung. Ist das Protoplasma um einen solchen Kern genügend intensiv imprägniert, so hat das ganze Gebilde das Aussehen einer *spindelförmigen oder dreieckigen Zelle mit feinen langen nach verschiedenen Richtungen verlaufenden Fortsätzen,* d.h. wir haben *eine typische interstitielle Zelle Cajal's oder Dogiel's* vor uns" (fig. 15 en 16).

De interstitieele cellen zijn naar deze opvatting dus niets anders dan lemnoblasten, die de neurofibrillen omhullen en zoo geleiden tot zij hun einde vinden in spieren, klieren of bloedvaten.

De samenstellende deelen van het eigenaardige nerveuse syn-

cytium hetwelk op deze wijze tot stand komt, en dat dus het meest perifere gedeelte van het autonome zenuwstelsel voorstelt, zijn nu in de literatuur blijkbaar niet alleen als „sternförmige Zellen" en „interstitieele cellen" beschreven, maar naar alle waarschijnlijkheid hebben PAUL SCHULTZ en ERIK MÜLLER met hun zenuwcellen, OSKAR SCHULTZE met z'n neuroblasten, BETHE, LEONTOWITSCH en TIEGS met hun zenuwnetten, dezelfde elementen en het product dat zij vormen bedoeld.

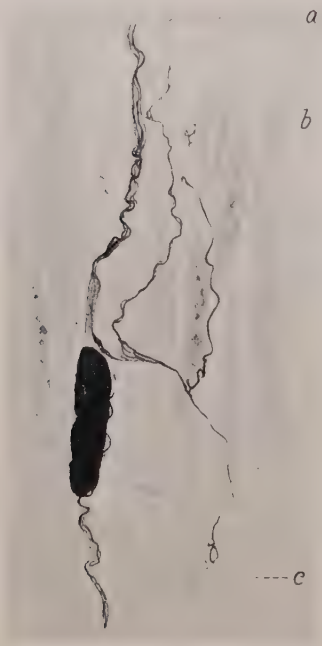


Fig. 16. Blaas kat. T. muscular. Interstitieele cel met eindigingen in de musculatuur. Bielschowsky-Gros. Vergr. 1500 ×. Naar LAWRENTJEW.

Fig. 17. Darm kat. Interstitieele cel in circulaire musculatuur. Methyleenblauw Ehrlich-Dogiel. Vergr. 1560 ×.

Aan de bevindingen van LAWRENTJEW kan ik hier de mijne toevoegen. Vooreerst geven de fig. 17 en 18 een duidelijk beeld hoe de met methyleenblauw gekleurde „sternförmige" of zoo men wil „interstitieele" cellen van DOGIEL zich in den plexus en spierlagen voordoen.

De hoeveelheid protoplasma om de kernen is zeer gering, lang en smal zijn de anastomosen, uiterst fijn de takjes die zich in de musculatuur verliezen. Frappant is ook de gelijkenis van fig. 17

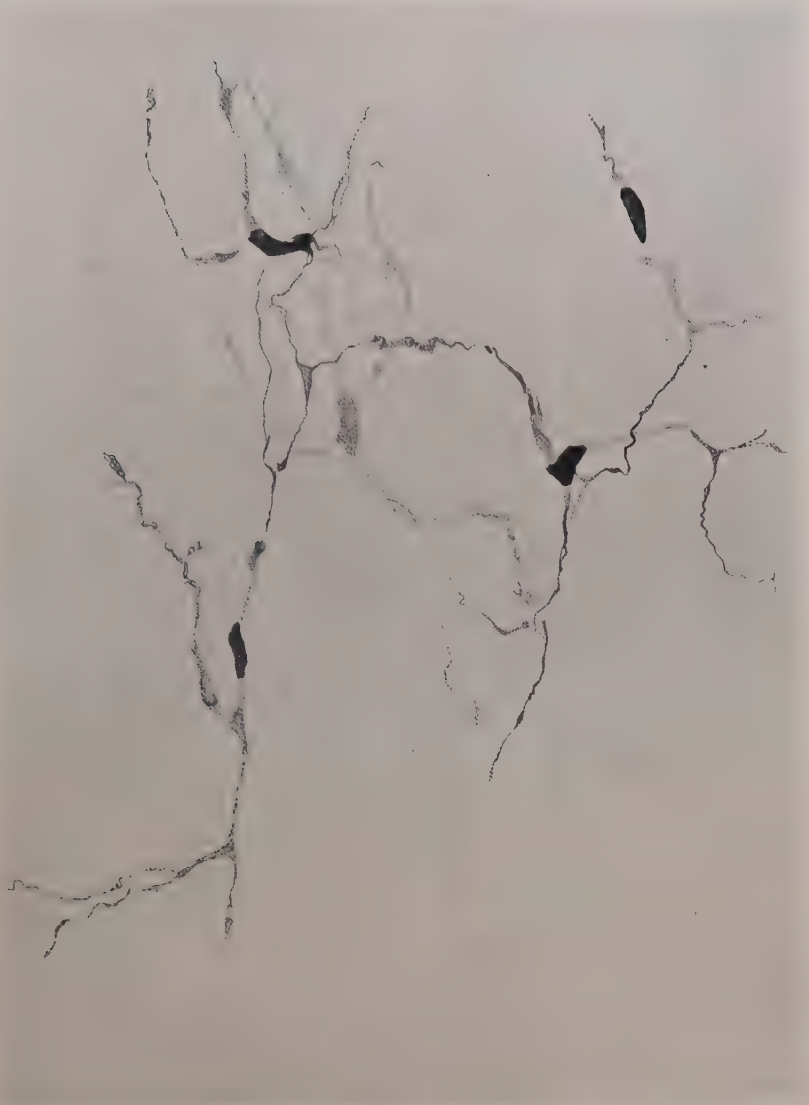


Fig. 18. Darm kat. Interstitieele cellen („sternförmige Zellen" Dogiel) in den Auerbachschen plexus. Verschillende anastomosen. Methyleenblauw Ehrlich-Dogiel. Vergr. 950 ×. Verkl. $^3/_5$.

met de volgens GROS gekleurde interstitieele cel van fig. 16, zoodat ik op deze gronden al weinig zou aarzelen de hier met methyleenblauw gekleurde elementen voor nerveus te verklaren

en als identiek aan te merken met de interstitieele cellen, zooals LAWRENTJEW die beschouwt, wanneer het slechts mogelijk was in methyleenblauwpraeparaten het verband der „sternförmige Zellen" met de gangliën en zenuwbundels aan te toonen. Evenmin als aan DOGIEL en LA VILLA is mij dit echter mogen gelukken. De oorzaak hiervan is gelegen in het feit, dat bijna nooit de interstitieele cellen, gangliën en zenuwbundels zich tegelijkertijd goed kleuren.

Dat er in afb. 18 cellen voorkomen, die hun uitloopers naar alle richtingen zenden, een eigenaardigheid die TIEGS karakteristiek acht voor bindweefsel, mag geen bezwaar zijn dit toch als een echt zenuwnetwerk op te vatten, daar toch CAJAL zelf de interstitieele cellen ook als stervormig beschrijft en afbeeldingen geeft, die nog veel grilliger zijn dan hier het geval is. Ook mogen we niet vergeten, dat de vorm der interstitieele cellen sterk afhankelijk schijnt te zijn van de ruimte die hun geboden wordt.

In de spierlagen passen zij zich aan het parallelle verloop der spiervezels aan en doen zich meest spoelvormig voor; in den plexus daarentegen, tusschen de lengte- en ringspier in, hebben zij ruimte genoeg om zich in verschillende richtingen te vertakken. In dit verschillend uiterlijk moeten we blijkbaar ook de verklaring zoeken waarom GASSER aarzelt de interstitieele cellen, die hij in z'n spierstrookjes vindt, identiek te achten met dengenen die hij in den plexus waarneemt.

Het is jammer, dat TIEGS, die met methyleenblauw in de spierlagen van den darm van de kat en de maag van den kikvorsch, èn wat hij voor bindweefselcellen houdt èn zenuwnet naast elkander blijkt gekleurd te hebben, van het bindweefsel geen afbeelding geeft, maar verwijst naar fig. 34 van PAUL SCHULTZ ('95). Het treft evenwel ongelukkig, dat dit nu juist een afbeelding is van elementen, die SCHULTZ zelf als nerveus beschouwt, die LAWRENTJEW als vergelijkbaar met interstitieele cellen aanhaalt en dezelfde teekening, die TIEGS een „excellent picture" van bindweefselcellen noemt, behoort volgens DOGIEL (1899) tot de afbeeldingen, die slechts de „sehr mittelmässige Resultate" bewijzen, welke SCHULTZ met de methode van EHRLICH bereikt heeft.

Men ziet, we hebben hier òf met een onduidelijke afbeelding te doen, die door voorstanders van zenuwnet en bindweefsel beide, al naar hun standpunt, kan gehanteerd worden, òf de teekening is goed, en dan zou de strijd die er om gevoerd wordt

er op wijzen dat bindweefsel en zenuwnet min of meer op elkander gelijken.

En is het nu zoo bevreemdend, dat het moeilijkheden kan opleveren een syncytiaal gerangschikt netwerk van lemnoblasten, waarvan BOEKE en HERINGA zoo duidelijk de mesodermale oorsprong hebben aangetoond, te onderscheiden van bindweefsel, wanneer zich met methyleenblauw of zilver geen neurofibrillen kleuren? Mij dunkt, het ligt in het karakter der onderhavige zenuwelementen, dat dit gebeuren kan.

Toch is hier niet moeilijk ze te onderscheiden van bepaalde bindweefselcellen, die ik met de methode van GROS een enkele maal op de grens van submucosa en circulaire spierlaag te zien kreeg. Dit netwerk (fig. 19) verschilt aanmerkelijk

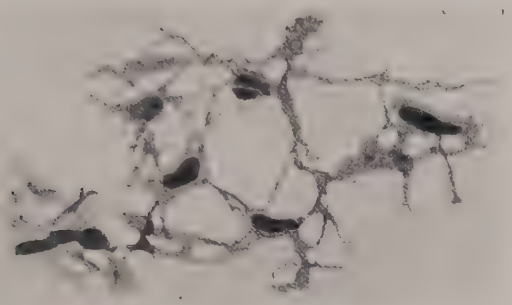


Fig. 19. Darm kat. Bindweefselcellen op grens van submucosa en circulaire musculatuur. Bielschowsky-Gros. 25 μ. Vergr. 750 $\times$. Verkl. $^3/_5$.

zoowel van de met zilver als met methyleenblauw gekleurde interstitieele cellen. Het is veel grover, het protoplasma om de kernen duidelijker, de anastomosen tusschen de cellen korter en rijkelijker.

Deze bevinding vormt een steun voor de opvatting der „sternförmige Zellen" als zenuwelementen, al zou men hiertegen kunnen aanvoeren, dat niet alle bindweefsel in den darmwand en met name dat tusschen de spiervezelen en in den plexus er zoo behoeft uit te zien als in fig. 19 weergegeven, maar even goed als de „sternförmige Zellen" zich zou kunnen aanpassen aan z'n anatomische ligging.

Al is het dus wel buitengewoon waarschijnlijk, dat de „sternförmige Zellen" zenuwelementen zijn en gelijk aan de interstitieele cellen, zooals LAWRENTJEW die weergeeft, geheel bewezen is dit nog niet.

Vergelijking van methleenblauw- en zilverpraeparaten van

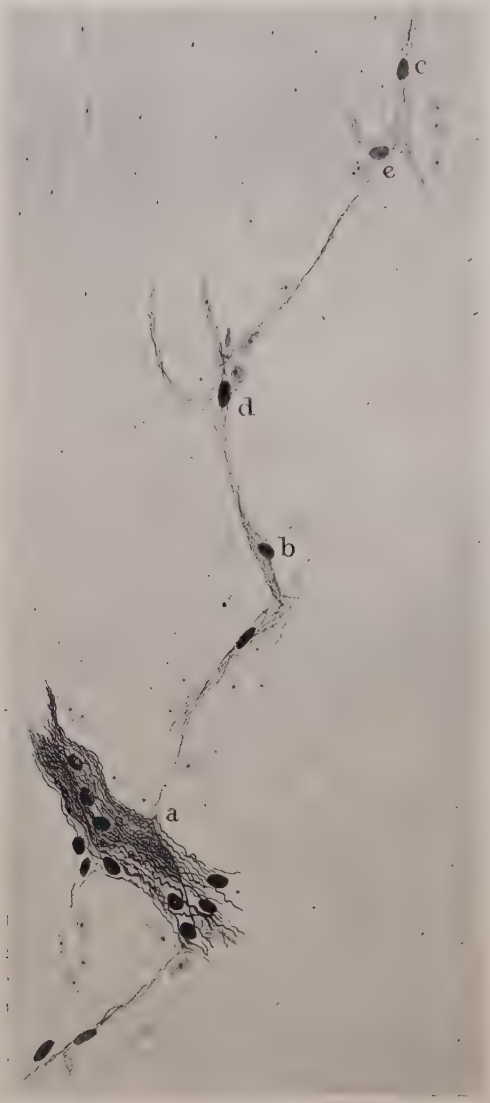


Fig. 20. Darm kat. Auerbachsche plexus. Zenuwbundel met 3 afgaande fijne strengetjes. b, c, d en e, waarschijnlijk interstitieele cellen. 20μ. Bielschowsky-Gros. Vergr. 375 $\times$. Verkl. $^3/_5$.

interstitieele cellen in den plexus van Auerbach is niet goed mogelijk, daar zij zich in dezen plexus met de methode van GROS nog moeilijker laten impregneeren, dan in de spierlagen.

Slechts een enkel slecht praeparaat, waarvan een gedeelte is weergegeven in fig. 20, heb ik hiervan kunnen verkrijgen.

Men ziet een zenuwbundel van den plexus. Hiervan gaan op drie, wat kegelvormig toegespitste plaatsen, drie zeer fijne strengetjes af. Van het protoplasma is slechts op enkele plaatsen iets te zien, de neurofibrillen zijn maar zwak en korrelig geimpregneerd. Maar ook bij sterke vergrooting (apochr. 2 m.m., K. 12) blijkt het verband met den hoofdstam met zekerheid te bestaan. Volgen we nu het strengetje, dat bij a. afgaat, dan vinden we in de rechte gedeelten en op de vertakkingsplaatsen meer of minder sterk geimpregneerde kernen. Op de vertakkingsplaatsen gaan nu naar

verschillende zijden weer fijne bundeltjes af, die al heel gauw afgesneden of niet verder geimpregneerd zijn. Ik meen nu niet te veel van den lezer te vergen, om met mij in de gedeelten bij b en c spoelvormige „cellen", bij d en e „cellen" met meerdere uitloopers te zien, die op een lijn staan met de interstitieele cellen,

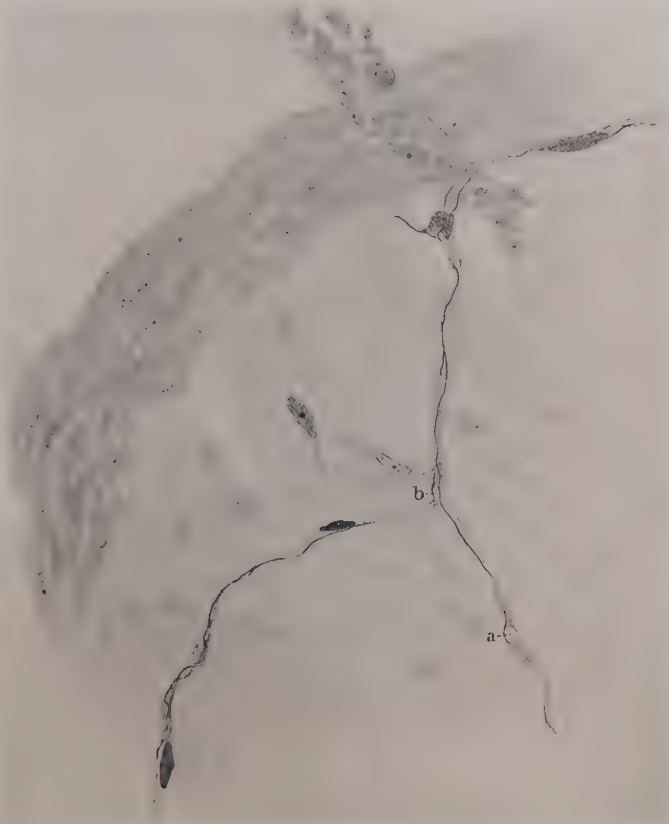


Fig. 21. Ureter varken. Interstitieele cellen. a en b. vacuolen in protoplasma. 20 μ Bielschowsky-Gros. Vergr. 750 ×. Verkl. $^3/_5$.

opgevat als onderdeelen van een nerveus syncytium. Veel betere praeparaten zijn op dit punt evenwel gewenscht.

Wanneer ik hetgeen hierboven beschreven is samenvat, dan hebben we dus gezien, dat men in den darmwand een met de zilvermethode van GROS te kleuren nerveus syncytium aantreft, dat in z'n meest perifere gedeelte het karakter draagt van anastomoseerende cellen. Deze cellen zijn het vermoedelijk die CAJAL

met z'n „interstitieele cellen" bedoeld heeft. „Interstitieele cellen", opgevat als onderdeelen van dit syncytium, zijn dus zeker van nerveusen aard. Eveneens nerveus, en gelijk aan de met de GROSmethode geimpregneerde interstitieele cellen, zijn naar alle waarschijnlijkheid de anastomoseerende elementen, die met methyleenblauw in den plexus van Auerbach en de spierlagen te kleuren zijn, en door DOGIEL „sternförmige Zellen", door

Fig. 22. Ureter varken. Interstitieele cel. 20 μ. Bielschowsky-Gros. Vergr. 725 ×.

vele anderen ook „interstitieele cellen" genoemd worden.

Gaan we na wat er den laatsten tijd over de innervatie van organen met gladde musculatuur gevonden is, dan kunnen we het overal voorkomen van zenuwnetten in deze spiersoort wel als bewezen aannemen.

De ureter, het klassieke object van ENGELMANN, is in de laatste jaren nog eens door HRYNTSCHAK aan een nauwkeurig onderzoek over het voorkomen van typische gangliëncellen onderworpen. Hij vond in mucosa en musculatuur geen enkele

gangliëncel en op grond hiervan, zegt HRYNTSCHAK, kan dus de ureter „für alle jene pharmakologischen Untersuchungen empfohlen werden, die sich mit glatter, sicher gangliënzellenfreier Muskulatur beschäftigen wollen."

Met de Grosmethode onderzocht, blijkt nu ook de ureter een nerveus syncytium te bevatten. Fig. 21 geeft een beeld hiervan uit den ureter van het varken. Boven ziet men een spierbundel en een bloedvat getroffen, beneden een gedeelte bindweefsel, waarin een zich vertakkende streng van protoplasma gelegen is. Vooral in het middengedeelte hiervan is het protoplasma goed geimpregneerd. In deze vertakte protoplasmaband vinden we nu weer, evenals in het syncytium van den darm, verschillende kernen van ovale of meer onregelmatige vorm en neurofibrillen. Fig. 22 laat zien hoe deze neurofibrillen den kern omvlechten en blijkbaar indeuken.

Eigenaardig zijn nog in fig. 21 de in het protoplasma bij a en b voorkomende vacuolen, waar, vooral duidelijk bij a, de neurofibrillen zich omheenbuigen en die doen denken aan de vacuolen in de neuroplasmabanen van HERINGA.

In zekeren zin een steun voor de hier verdedigde opvatting van gladde spierinnervatie, geeft ook de studie van STÖHR over de zenuwverzorging van de blaas. Ook deze vindt in GROSpraeparaten de neurofibrillenbundels begeleid door kernen, waarvan hij zegt, dat het „offenbar SCHWANNsche Kernen" zijn, hoewel hij van een SCHWANNsche scheede niets kan waarnemen. Ook hij ziet deze kernen omvlochten worden door neurofibrillen en is vast overtuigd dat beide wat met elkander te maken hebben. Maar wat, kan hij niet zeggen.

Dit wordt evenwel onmiddellijk duidelijk wanneer we zien, dat STÖHR geen protoplasma heeft geimpregneerd. Was dit wel het geval geweest, dan zou ook hij een nerveus syncytium gezien hebben, waarvan de door hem zoo fraai afgebeelde intraprotoplasmatisch gelegen eindigingen naar de gladde spiercellen uitgaan.

Ten slotte moet ik hier nog de publicaties van TIEGS ('24 en '25) noemen, waarin hij aan de hand van methyleenblauwpraeparaten, behalve in den darm, ook zenuwnetten in de blaas, retractor penis en ureter van verschillende zoogdieren beschrijft.

We hebben dus gezien, dat alle door het autonome zenuwstelsel geinnerveerde organen die hierop onderzocht zijn, in hun gladde spieren een nerveus syncytium herbergen en het is al

heel weinig gewaagd te voorspellen dat dit wel overal in de gladde musculatuur het geval zal wezen.

Dit syncytium komt geheel overeen met wat HERINGA in het sensibele perifere zenuwstelsel als *neuroplasmabanen* beschrijft: d.z. de door lemnoblasten gevormde, ononderbroken, syncytiale geleidingsbanen voor neurofibrillen.

Of de neurofibrillenbundels, die in het beschreven syncytium gelegen zijn, op de knooppunten elkander slechts kruisen of een werkelijk net vormen, is volgens LAWRENTJEW heel moeilijk uit te maken; maar hoe dit ook zij, het herkennen van afzonderlijke axonen is met den besten wil niet mogelijk.

Deze opvatting van de perifere structuur van het autonome zenuwstelsel laat niet toe dat we ons kunnen vereenigen met de meening van CAJAL, volgens welke we in den darm met twee onafhankelijke systemen te doen hebben.

Ook NELIS, die voornamelijk op grond der onderzoekingen van CAJAL en LA VILLA de interstitieele cellen voor zenuwelementen houdt, pleit voor een dergelijk dubbelsysteem. Hij rekent de interstitieele cellen tot de „neuroïde" elementen, die zich door anastomosen, onbekende afkomst en algeheele onafhankelijkheid van de overige zenuwelementen, van de gewone neuronen onderscheiden.

Maar hij zegt toch: „jusqu'ici, en effet, aucun rapport immédiat ni avec les cellules, ni avec les fibres nerveuses ordinaires n'a pu être observé."

Welnu, dit verband is er thans en al neemt het nerveuse syncytium een bijzondere plaats in in het autonome zenuwstelsel, een afzonderlijk, van het overige zenuwapparaat onafhankelijk systeem mogen we er toch niet in zien.— Of de gladde spieren dan niet, zooals CAJAL met z'n hoofd- en accessorische innervatie veronderstelde, dubbel geinnerveerd worden?

TIEGS zegt van wel en meende dit ook te kunnen verwachten, daar toch vasculair systeem, maagdarmkanaal, blaas en retractor penis een dubbele, tegengestelde innervatie ontvangen. Hij vindt ook werkelijk in methyleenblauw-praeparaten een dubbele, grovere en fijnere innervatie der gladde spiervezels in de maag van den kikvorsch en komt, naar we reeds vroeger even vermeldden tot de conclusie, dat — „every muscle fibre in a plain musclesystem has a double innervation."

Deze bevindingen dienen evenwel nog bevestigd te worden, terwijl ook de vraag, of de neurofibrillenbundels die we in het syncytium ontmoeten, alleen van de gangliëncellen in den plexus

stammen of ook van buiten den darm komen, evenals zoovele andere vragen die de innervatie van den darm raken, nog op een oplossing wacht.

De ureter, retractor penis en circulaire spierlaag van den darm worden altijd voor physiologisch-pharmacologische onderzoekingen warm aanbevolen als objecten, die geheel vrij zijn van gangliëncellen. Wij hebben gezien, dat dit voor de ringspier lang niet altijd opgaat. Slechts een gering aantal praeparaten uit deze spierlaag bevat geen enkele gangliëncel van het type van de Auerbachschen plexus. Maar ook dan nog bevat een dergelijk praeparaat, evenals de ureter en de retractor penis, een nerveus syncytium, waarvan we nog te weinig weten om over de functie met zekerheid iets te zeggen. Wanneer nu strookjes gladde spier van de genoemde organen onder bepaalde omstandigheden rhythmische bewegingen uitvoeren, kunnen we daarom niet uitmaken of deze in het zenuwnetwerk of in de spier zelve hun oorsprong vinden.

TIEGS ('25) is een warm voorstander van den neurogenen aard der gladdespiercontracties. Hij grondt zijn overtuiging o.a. op de onderzoekingen van KROGH c.s. ('22). KROGH nam waar, dat doorsnijding der vasomotorische zenuwen geen invloed op de locale reacties van kleine bloedvaten t.o.v. electrische prikkeling uitoefent, vóór dat voldoende tijd is verstreken om den doorsneden zenuwen gelegenheid te geven te degeneneeren. Dan komt op prikkeling een zuiver locale reactie tot stand; van een in de omgeving zich voortplantende contractiegolf is niets te bespeuren.

Hieruit en uit gelijksoortige onderzoekingen van EUGLING (1908) concludeert TIEGS, — „that a strip of plain muscle deprived of its nervenet is unable to transmit an excitation wave throughout its substance, much less then can it originate one."

KROGH zelf acht nadere onderzoekingen op dit gebied, gepaard met histologische controle gewenscht. Worden zijn bevindingen bevestigd, — ook dan nog is het echter de vraag of men naar analogie hiervan voor gladde spierpraeparaten van den darm, ureter enz. gevolgtrekkingen mag maken.

Voorloopig kunnen we niet meer zeggen dan dat het vertoonen van spontane bewegingen samen*valt* met de aanwezigheid van een nerveus syncytium, of er ook samen*hang* tusschen deze beide is, zal de toekomst nader hebben uit te maken.

De questie neurogeen of myogeen is door dit alles eerder moeilijker dan gemakkelijker geworden.

JOHNSON, die geneigd is den myogenen oorsprong der rhythmische contracties aan te nemen, zegt: — „There still remains a great deal to learn about the exact nature and possibilities of myogenic phenomena, and until more is known of this kind of activity, it seems illogical to substitute for this knowledge a hypothetical invertebrate type of nervemechanisme, for the existence of which there is essentially no anatomical evidence."

Nu ik uit de beschreven gezamenlijke onderzoekingen meen aangetoond te hebben, dat dit zenuwnet van het terrein der hypothese naar dat der werkelijkheid is overgebracht, geloof ik dat het vruchtbaarder zal blijken, eerst de studie hiervan ter hand te nemen.

Met den praepareernaald kunnen we niet verder komen; het gaat begrijpelijk niet aan het in de fijnste schuilgaatjes vertakte zenuwnet uit een gladde spier weg te praepareeren.

Er blijft dus geen andere weg dan die van degeneratie.

Een poging om door middel hiervan een oplossing voor de vraag neurogeen of myogeen te verkrijgen, vindt in het volgende hoofdstuk haar bespreking.

HOOFDSTUK IV.

OVER DEN LEVENSDUUR VAN DEN KATTEDARM EN HET WEERSTANDSVERMOGEN DER GANGLIENCELLEN VAN DEN AUERBACHSCHEN PLEXUS BIJ HET BEWAREN VAN DARMEN BIJ LAGE TEMPERATUUR.

Een argument, steeds aangevoerd door de voorstanders van den myogenen aard der darmcontracties is, dat geisoleerde darmen nog tot bewegen te brengen zijn, ook nadat men ze in de ijskast dagenlang heeft bewaard, een tijd, die veel langer is dan voor den levensduur van gangliëncellen wordt aangenomen.

GUNN en UNDERHILL ('14) konden nog contracties verkrijgen bij konijnedarmen die 116 uur in de kou bewaard waren. ALVAREZ en LUCILLE MAHONEY ('22) vermelden, dat darmstukken van hond en mensch dikwijls regelmatiger bewegen op den derden dan op den eersten dag en dat de darm van het konijn op den tweeden dag met sneller rhythme contraheert dan den dag tevoren. Gegeven de groote gevoeligheid van sommige sympathische gangliën voor anaemie, kunnen zij niet aannemen dat de gangliën in den darmwand 48 uur na stopzetten der circulatie zelfs beter zouden gaan functionneeren dan voorheen. EVANS en UNDERHILL ('23) beschrijven een geval waarbij darmstukken (waarschijnlijk van de kat) na 8 dagen nog in leven waren en een onveranderde, hoewel zwakkere reactie te zien gaven op wijziging van de H-ionenconcentratie der omgevende vloeistof en vinden het zeer onwaarschijnlijk dat zenuwcellen en gladde spiervezels denzelfden graad van resistentie tegen koude zouden hebben.

GASSER ('26) voert eveneens het argument van GUNN en UNDERHILL aan als steun voor de opvatting van den myogenen aard der darmcontracties. Ook hij houdt konijnedarmen 4—5 dagen in leven en vervaardigt zelfs spontaan bewegende prae-

paraten uit het binnenste gedeelte van de circulaire musculatuur van darmen, die 4 dagen in de ijskast geweest zijn.

Dit voortduren van rhythmische contracties nu is niet alleen bij den darm waar te nemen. DE ZILVA ('01) en STEWART (1900) zagen het b.v. bij den retractor penis van den hond en de blaas van de kat optreden en grondden gedeeltelijk hierop hun meening, dat de oorzaak der bewegingen van deze organen in de spier zelve moet worden gezocht.

Het lag in de lijn van dit onderzoek te trachtten iets naders te weten te komen omtrent het lot der gangliëncellen van den plexus myentericus, zoo mogelijk van de verdere innervatie van den darmwand, bij het bewaren van kattedarmen in de ijskast, om te zien of er ook eenig verband te vinden was tusschen het langzaam ophouden der darmbewegingen en het afsterven der nerveuse elementen.

Uit een onderzoek van CANNON en BURKET ('13) is gebleken, dat wanneer men door compressie tusschen twee glasplaatjes volledige anaemie van gedeelten van het maagdarmkanaal van de kat teweegbrengt, deze toestand ongeveer 3 uur kan blijven bestaan zonder dat de motiliteit van de gecomprimeerde stukken er onder lijdt of de gangliëncellen in den plexus er door geschaad worden. Duurt de compressieanaemie 3½ uur of langer, dan heeft dit bijna onveranderlijk verlies van functie en dood der gangliëncellen tengevolge.

De zenuwelementen van den Auerbachschen plexus blijken hierdoor, voor zoover tot nu toe bekend, de meest resistente zenuwcellen van het organisme te zijn. Zij overtreffen in weerstandsvermogen nog verre de elementen in de sympathische gangliën, daar SCHRÖDER ('07) b.v. voor de cellen in het ganglion cervicale superius aantoonde dat ten hoogste 60 min. uitschakeling van de circulatie nog een behoorlijke functie waarborgt.

Vergeleken bij andere gedeelten van het zenuwstelsel is dit al heel lang. GOMEZ en PIKE ('09) toch vonden, dat reeds 8 min. anaemie vele pyramidecellen in de schors doodt; 20—30 min. stopzetten van den bloedtoevoer onherstelbare veranderingen in de medulla oblongata teweegbrengt, en SPRONCK ('88) heeft medegedeeld, dat anaemie van een uur necrose van alle zenuwelementen in de medulla spinalis veroorzaakt.

De gangliëncellen van den Auerbachschen plexus hebben dus wel een buitengewoon groot weerstandsvermogen en de bevindingen van CANNON en BURKET doen al vermoeden dat dit

bij ongeveer 2° nog heel wat grooter zal wezen dan bij lichaamstemperatuur.

Om een darm zoo goed mogelijk te conserveeren kan men een dankbaar gebruik maken van de vondst van LAQUEUR ('14). Deze toonde aan dat men genoemd orgaan veel langer in leven kan houden, wanneer het i.p.v. in vloeistof van TYRODE, in met zuurstof verzadigd paardeserum in de ijskast bewaard wordt. De fijne darmen van kleine dieren, zooals muis, cavia en konijn kunnen in dit millieu en bij een temperatuur van ± 3° meer dan 21 dagen in leven worden gehouden.

Van deze wetenschap maakte ik gebruik voor een onderzoek dat als volgt was ingericht.

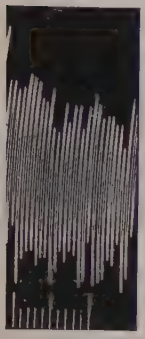


Fig. 23. Darm kat. Spontane bewegingen 20 min. na den dood. Zie hierbij fig. 25. Ringer. 1 c.m.= 75 sec. 1/1.

Een jonge kat wordt na 24 uur vasten in aethernarcose vanuit de carotiden verbloed, de buikholte geopend, een stuk van ± 40 c.m. van den dunnen darm er uit genomen, onmiddellijk gedompeld in versch paardeserum van ± 2° en weggezet in de ijskast. Na ongeveer een half uur, wanneer het darmstuk niet meer stijf is gecontraheerd, spuit men het een paar maal met koud serum door, om mogelijk nog aanwezige darminhoud te verwijderen, brengt den darm over in versch, met zuurstof verzadigd koud paardeserum en laat het geheel rustig in de ijskast staan. Intusschen heeft men van een ander gedeelte van denzelfden dunnen darm in RINGER van 38° de spontane bewegingen geregistreerd en na enkele min. het stuk gefixeerd in neutrale formol 12%.

Iederen dag nu knipt men van den „serumdarm" een gedeelte af, laat dit in langzaam op lichaamstemperatuur gebrachte RINGER contracties schrijven en fixeert daarna het stuk in de genoemde vloeistof.

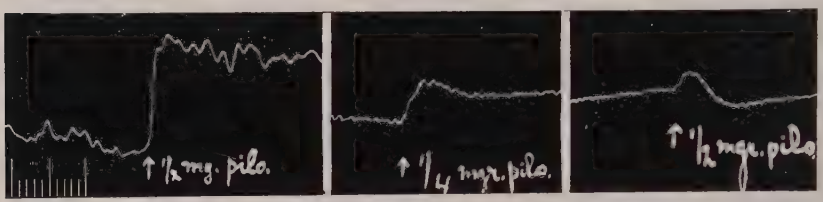
De rest van den „serumdarm" blijft in de ijskast, wordt iederen dag in versch met zuurstof verzadigd paardeserum overgebracht, en, om het afstervende slijmvlies te verwijderen, om de 2 dagen nog eens even doorgespoten.

Drie darmen werden op deze wijze onderzocht en gefixeerd. Twee ervan waren na 6 dagen dood, de derde leefde meer dan 9 dagen. Deze laatste darm vertoonde den eersten dag mooie regelmatige contracties, die de daarop volgende dagen direct al veel slechter werden. Den 5den en 6den dag waren de bewegingen nog heel duidelijk, den 7den dag nog goed waarneembaar, den 8sten en 9den minimaal, maar eerst den 10den dag schreef een stuk van dezen darm een rechte lijn op het kymografion en reageerde niet meer op pilocarpine (fig. 23 en 24).

Vergeleken met de uitkomsten van LAQUEUR is een levensduur van nog geen 10 dagen niet lang. Gedeeltelijk is dit mis-

schien hieraan te wijten, dat de kattedarm, ook van een jong dier, veel grover is dan die van een konijn of cavia, waardoor de onder deze omstandigheden zeer primitief geworden stofwisseling, bij den kattedarm slechter is dan bij darmen met een dunneren wand. Aan den anderen kant zou waarschijnlijk een voortgezet onderzoek met verbetering der techniek een langeren levensduur hebben opgeleverd. Voor het gestelde doel, te zien welke veranderingen het zenuwapparaat in den darm in den loop der dagen ondergaat, was echter bijna 10 dagen ruimschoots voldoende.

Van elk der tien gefixeerde gedeelten van dezen darm maakte ik een reeks vriescoupes van 25 μ en impreg-



a b c

Fig. 24. Darm kat. Spontane bewegingen en reactie op pilocarpine. a. 5 dagen (124 u.) oud darmstuk (fig. 27); b. 7 dg. (168 u.) oud gedeelte (fig. 28); c. 8½ dg. (203 u.) oud stuk. Ringer. 1 c.m. = 75 sec. $^1/_1$.

neerde deze volgens de methode van GROS. Nog even moet ik er aan herinneren, dat men bij deze wijze van impregnatie bijna altijd alleen het tweede type van gangliëncellen te zien krijgt. Men kan dus alleen een oordeel vellen over die bepaalde elementen en datgene, wat men van zenuwbundels en intercellulair zenuwnetwerk te zien krijgt. Vervolgens komen, voor een juiste waardeering van het voorkomen der gangliëncellen, alleen die cellen in aanmerking, die niet zooals gewoonlijk zwart geimpregneerd zijn, maar waarbij men meer of minder duidelijk het fibrillaire netwerk kan waarnemen.

Het onderzoek der aldus zoo goed mogelijk vervaardigde praeparaten leverde een interessant resultaat op voor de kennis van den levensduur van gangliëncellen en sympathische zenuwvezelen onder de gegeven omstandigheden.

Fig. 25 geeft een groepje gangliëncellen met er zich tusschendoor slingerende zenuwvezelen weer van het darmstuk, waarvan de bewegingen onmiddellijk na den dood van de kat werden opgeschreven. Uit den aard der zaak is dit het normale beeld

van een licht geimpregneerd praeparaat van den Auerbachschen plexus. Het wolkige karakter van het fibrillennetwerk in het cellichaam, de groote heldere kernen met nucleoli als fijne roset-

Fig. 25. Darm kat. Auerbachsche plexus. Gangliëncellen (type II) en zenuwvezelen in een versch darmstuk (zie fig. 23). Bielschowsky-Gros, 25μ. Vergr. 410 $\times$. Verkl. $^4/_5$.

jes, de lange gelijkvormige uitloopers, komen op deze teekening wel fraai te voorschijn.

Vervolgt men nu de impregnatie in den loop der dagen, dan ziet men dat het, min of meer parallel met het ouder worden der darmstukken, steeds moeilijker wordt gangliëncellen te vinden, die een normaal uiterlijk vertoonen. Vele geven reeds in de

eerste dagen teekenen van degeneratie te zien: het fibrillaire netwerk komt niet zoo scherp meer uit, de cellen krijgen een wat geribbeld voorkomen, kern en kernlichaampjes worden vager en vervolgens treden vacuolen op in de cellen, die tenslotte geheel korrelig uiteenvallen.

Het weerstandsvermogen der gangliëncellen loopt sterk uiteen. Fig. 26 toont er twee, van een 4 dagen oud darmgedeelte, die beide al min of meer sterke degeneratieteekenen vertoonen. Een contrast hiermede vormen de gangliëncellen van fig. 27, die een dag ouder zijn.

Cel a is in zoo buitengewoon geringe mate veranderd dat, wanneer men niet wist dat zij uit een 5 dagen oud darmstuk stamde, men haar bij het wisselend resultaat der impregnatie voor geheel normaal zou aanzien en ook cel b ziet er nog zoo heel slecht niet uit. Zelfs na 6, 7, 8 dagen kan men nog merkwaardig goed geconserveerde gangliëncellen vinden (fig. 28), ja, ook in de darmstukken die 10 dagen oud waren, en dus geen spoor van spontane beweging of reactie op een prikkelend vergift meer vertoonden, treft men nog verschillende gangliëncellen aan, die, wel verre van uiteengevallen te zijn, zich nog met hun uitloopers laten impregneeren (fig. 29).

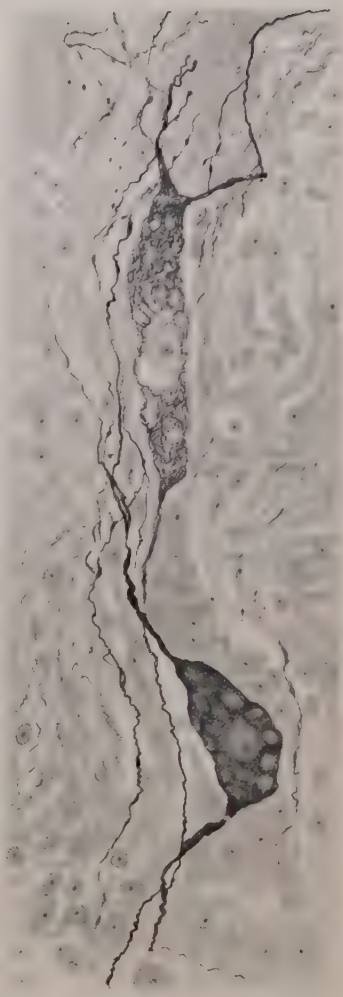


Fig. 26. Darm kat. Auerbachsche plexus van een 4 dg. oud darmstuk. Gangliëncellen en zenuwvezelen in verschillend vergevorderde degeneratiestadia. Bielschowsky-Gros. Vergr. 625 ×.

Men ziet hoe, onder geschikte omstandigheden, de gangliëncellen van den Auerbachschen plexus buitengewoon resistent zijn.

Zoekt men z'n praeparaten door om te zien wat er met de

zenuwvezelen tusschen de gangliëncellen en in de grovere en fijnere zenuwbundels gebeurt, dan kan men ook hierbij een groot weerstandsvermogen opmerken. Wel gaan vele vezelen reeds spoedig varicositeiten vertoonen, wordt hun oorspronkelijk glad verloop onderbroken en laten zij ten slotte niets meer dan een onregelmatige korreling na, — daarnaast ziet men fijne

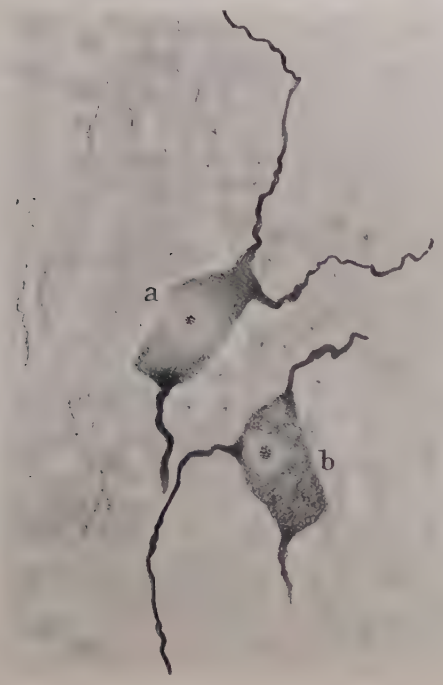


Fig. 27. Darm kat. Auerbachsche plexus van een 5 dg. (124 u.) oud darmstuk (zie fig. 24, a). Cel a, bijkans normaal voorkomen. Cel b, lichte degeneratieve veranderingen. Bielschowsky-Gros. Vergr. 625 ×.

fibrillen, die in dagenlang oude darmgedeelten hun gelijkmatig voorkomen nog geheel of bijkans geheel hebben behouden.

In fig. 27 (5 dagen oud) is van zenuwvezelen niet veel te zien. Bij de hier noodige zwakke impregnatie kleuren zij zich dikwijls moeilijk. Het feit dat men ze niet ziet, is geen bewijs dat ze er niet zijn. Fig. 26 (4 dagen oud) toont verschillend vergevorderde degeneratiestadia. Geheel glad verloopende

zenuwvezelen vindt men nog in fig. 28 (7 dagen oud), terwijl ook het 10 dagen oude darmstuk nog zenuwdraden te zien geeft, waarbij van degeneratie niets valt waar te nemen (fig. 29).

Dit komt geheel overeen met hetgeen o.a. door BOEKE en RANSON over de langzame degeneratie (14 dagen en langer) van sympathische vezelen bekend is.

Wat er bij het bewaren van darmen in de ijskast van de interstitieele cellen wordt —, hiervan is alleen te vermelden dat ik, in een enkel praeparaat van een 10 dagen oud darmstuk,

Fig. 28. Darm kat. Auerbachsche plexus van een 7 dg. (168 u.) oud darmstuk. (Zie fig. 24, b). Gangliëncel wat vervaagd. Het fibrillaire netwerk was evenwel nog duidelijk te zien. Fijne nog geheel glad verloopende zenuwvezelen. Bielschowsky-Gros. Vergr. 625 ×.

in den Auerbachschen plexus nog korrelig geimpregneerde elementen heb waargenomen, die zeker voor interstitieele cellen moeten worden aangezien (fig. 30. Vergelijk fig. 18).

Het feit, dat deze zich nog dàn, wanneer de darmbewegingen al hebben opgehouden, in hun samenhang laten impregneeren, doet vermoeden, dat het slechts een quaestie van techniek zal zijn om ze, zoowel in den Auerbachschen als interstitieelen plexus, in beter geconserveerden toestand te zien te krijgen,

wanneer de darm nog wel spontane contracties vertoont.

De interstitieele plexus vooral verdient nu in dit opzicht onze volle aandacht. De plexus van Auerbach heeft, sinds praeparaten uit de circulaire musculatuur zonder één enkele gangliëncel van dit type spontaan contraheeren, zijn belangrijkheid voor het vraagstuk neurogeen of myogeen verloren. De studie van de

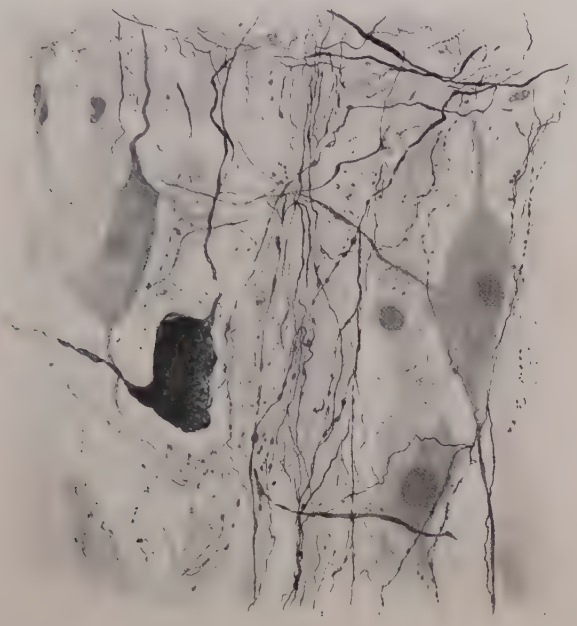


Fig. 29. Darm kat. Auerbachsche plexus van een 10 dg. (238 u.) oud darmstuk. Geen bewegingen meer. Vage gangliëncellen nog met uitloopers te impregneeren. Een groot aantal niet gedegenereerde, fijne, gladde zenuwdraden. Bielschowsky-Gros. Vergr. 780 ×. Verkl. $^4/_5$.

veranderingen,die er in den plexus van Auerbach plaats vinden bij het bewaren van darmen bij lage temperatuur heeft evenwel geleerd, dat het niet meer aangaat de myogeniteit der darmcontracties te bepleiten op grond van de hier weerlegde veronderstelling, dat de zenuwelementen in den darmwand wel geheel afgestorven zullen zijn, wanneer de spier nog rhythmisch beweegt. Zoolang niet positief is aangetoond, dat de interstitieele plexus in de circulaire musculatuur volkomen degenereert, vóór dat een strookje uit deze spierlaag ophoudt spontaan te

bewegen, zal niemand kunnen bewijzen, dat de oorsprong dezer bewegingen niet in het zenuwnetwerk, maar in de spier zelve te zoeken is.

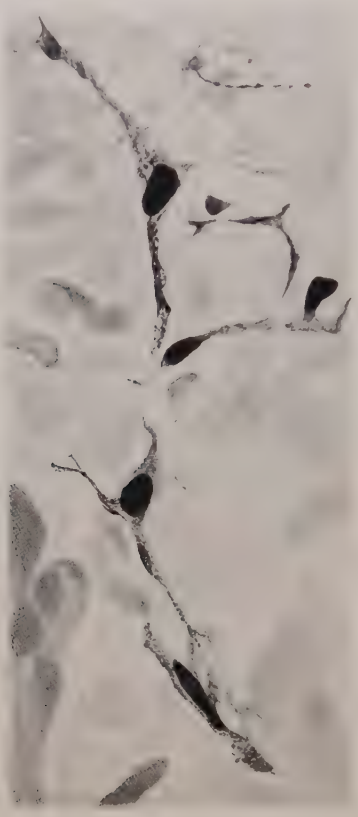


Fig. 30. Darm kat. Interstitieele cellen in den Auerb. plexus van een 10 dg. oud darmstuk. Bielschowsky-Gros. Vergr. 1475 ×. Verkl. $^2/_3$.

Een nauwkeurig onderzoek in deze richting biedt naar alle waarschijnlijkheid een goede kans om verder te komen.

B. PHYSIOLOGISCH-PHARMACOLOGISCH GEDEELTE.

HOOFDSTUK V.

MATERIAAL, TECHNIEK EN VLOEISTOF.

Bij lange na niet zoo groot als het aantal onderzoekers, dat zich in den loop der jaren aan de studie der innervatie van den darm heeft gewijd, is dat dergenen, die zich met het gedrag van plexushoudende en plexusvrije darmspierpraeparaten hebben beziggehouden.

De onderzoekingen van MAGNUS (1904 en '05), aan wien we deze toen geheel nieuwe werkwijze ter bestudeering der eigenschappen van den overlevenden dunnen darm danken, zijn van algemeene bekendheid.

Minder bekend zijn die van GUNN en UNDERHILL (1914) en ALVAREZ en LUCILLE MAHONEY (1922), die naar wij zagen tot geheel tegengestelde uitkomsten kwamen.

De studie van GASSER over spontane beweging, nerveus apparaat, en gedrag t.o.v. verschillende vergiften van plexusvrije praeparaten, dateert eerst van vorig jaar en verscheen toen het onderhavige onderzoek nog slechts op enkele punten aanvulling behoefde. Ik ben daardoor nu echter in de gunstige gelegenheid (en ik heb deze in het histologische gedeelte reeds meermalen benut) de door hem verkregen uitkomsten in hoofdstuk VII verder met de mijne te kunnen vergelijken en op de verschilpunten te wijzen.

In dit hoofdstuk wil ik het gebruikte materiaal, de gebezigde techniek en vloeistoffen bespreken; in het volgende de refractaire periode van lengte- en ringspier behandelen, om ten slotte de reactie van plexushoudende en plexusvrije darmspierpraeparaten op een reeks van vergiften na te gaan.

MATERIAAL.

Als materiaal diende uitsluitend de kat, daar de darm van dit dier zich bijzonder goed leent voor het maken der verschillende benoodigde praeparaten. Voor lengtespierpraeparaten doet men het best middelmatig groote katten te nemen; de lengtespier van jonge katten is wat te fijn om goed te kunnen hanteeren, terwijl met de dikke, stugge lengtespier van vele groote katten de verkregen resultaten ook niet zoo goed zijn.

Voor de ringspier heb ik daarentegen bij voorkeur grootere katten gebruikt. De dikkere circulaire spierlaag laat zich hierbij gemakkelijker van haar buitenste gedeelte ontdoen.

Een algemeene regel voor de meest geschikte katten is evenwel niet te geven, daar de darm van kleine en groote dieren soms een uitstekend te gebruiken lengtespier bezit, terwijl de circulaire spierlaag van jonge katjes zich nog wel eens gemakkelijk laat praepareeren, daar bindweefsel en vaatzenuwbundels hier de verschillende spierlagen nog niet zoo vast verbinden en doorwoekeren.

TECHNIEK.

a. *Voor plexushoudende praeparaten.*

Hierbij werd voor het praepareeren in hoofdzaak de techniek van MAGNUS gevolgd.

Een kat wordt in aethernarcose verbloed vanuit de carotiden, het abdomen opengemaakt, het duodenum opgezocht en tusschen twee klemmen doorgeknipt. Een helper trekt aan de onderste dezer klemmen den darm te voorschijn, die dan bij het uithalen successievelijk tot aan het coecum van zijn mesenterium wordt losgeknipt en daarna weer teruggebracht in de buikholte. Te beginnen met het duodenum kan men thans van die zijde van den darm, die tegenover de aanhechting van het mesenterium gelegen is, met een gladde praepareernaald met ronden punt, de lengtespier in stukken van willekeurige lengte gemakkelijk verwijderen. Men legt daartoe den darm op den wijsvinger van de linkerhand, steekt met de praepareernaald aan de rechterzijde van den darm juist door de slechts zeer

dunne laag van serosa en lengtespier heen (men voelt duidelijk wanneer men hierdoor is), schuift de naald in de dwarsrichting van den darm tusschen lengte- en ringspier naar links en laat het voorste gedeelte daar weer te voorschijn komen. Men heeft dan de lengtespier ter breedte van ongeveer $^3/_4$ à 1 c.M. op z'n praepareernaald en door deze nu gewoon, al naar men wil, naar boven of beneden te bewegen, kan men een stuk lengtespier van elke gewenschte lengte (voor deze onderzoekingen ongeveer 7 à 8 c.M.) losmaken, op den vinger nemen, boven en beneden losknippen en brengen in een bekerglas met vloeistof van RINGER van kamertemperatuur (14 à 16°). Daarna neemt men het naastliggende darmgedeelte en bevrijdt zoo achtereenvolgens den geheelen dunnen darm van zijn lengtespierlaag.

Bij den eenen darm gelukt dit beter dan bij den anderen, maar bij eenige routine gaat het altijd. Tijdens de bewerking houdt men de stukken darm, die onder handen zijn met RINGER vochtig, om uitdrogen te voorkomen en ze minder kleverig te maken, wat voor het manipuleeren gemakkelijker is. Contraheert een darm zich op de plaats waar men de naald insteekt sterk, dan doet men goed een oogenblik te wachten tot weer verslapping is ingetreden, waarna de naald weer als vanzelf tusschen lengte- en ringspier inglijdt. Heeft men hierbij soms enkele ringspiervezels aangeprikt, dan bemerkt men dit onmiddellijk, omdat het in dat geval onmogelijk is de naald naar boven of beneden te bewegen. Door hem dan even terug te halen kan men dit euvel gemakkelijk herstellen.

In de koude vloeistof contraheeren zich de lengtespierstukken tot op de helft of een derde van hun oorspronkelijke lengte. Daarom is het goed de stukken eerst niet te kort te nemen, omdat men anders lengte en breedte slechts meer onderscheiden kan. Men knipt ze dan op een lengte van ongeveer 2 c.M., daar bij langere stukken de uitslagen (vooral na toediening van vergiften, die den tonus verhoogen) dikwijls zóó groot worden, dat men ze op het papier niet meer registreeren kan. Tegelijkertijd verwijdert men dan stukken, die eventueel scheuren vertoonen of knipt er de nog goede gedeelten uit, ververscht de door haren of bloed verontreinigde vloeistof een paar maal en zet het bekerglaasje, dat dan meest 8 à 12 bruikbare stukken bevat, gedurende 15 à 20 min. in de ijskast.

De dikte van de lengtespier varieert van een dun vliesje tot een stugge laag, waarvan men de stukjes, als ze zich zooals gewoonlijk wat opgerold hebben, als manchetjes op de tafel kan

zetten. Naar het einde van het ileum toe neemt de lengtespierlaag in dikte toe, zoodat darmen waarvan het in het beginstuk slecht gelukt gave praeparaten te verkrijgen, in hun laatste gedeelte dikwijls nog zeer bruikbare stukken leveren.

Zijn de 15 min. verloopen, dan neemt men een stuk uit den kouden RINGER, slaat het, om het uitscheuren minder gemakkelijk te maken, als een boek in de lengterichting dubbel (onregelmatigheden in de contracties t.g.v. hiervan heb ik nooit kunnen opmerken), bevestigt het aan beide uiteinden aan fijne haakjes en laat het in een darmvat zakken, dat gevuld is met vloeistof van RINGER van 37 à 38 , waardoorheen langzaam en regelmatig lucht borrelt (fig. 32 V.). Het metalen lispe (q) wordt dan om het glazen haakje onderin het darmvat gebracht en de hefboom op de gewenschte hoogte gesteld. De belasting van de spier bedraagt 700 à 900 mgr.

Als schrijvertjes gebruikte ik een zeer aanbevelenswaardig instrumentje, dat tegenwoordig in het laboratorium van prof. MAGNUS veel voor fijnere registraties gebezigd wordt. Het is een van Berlinzilver vervaardigd, iets meer dan halfcirkelvormig beugeltje, dat een geheel vormt met een fijne spiraal, die past om een speld, die in een strootje gestoken wordt. De punt van het beugeltje moet natuurlijk glad en rond zijn.

Beter dan een lange beschrijving geeft hiervan, evenals van de verdere apparatuur, fig. 32 een beeld.

Hoe lengtespierpraeparaten zich gedragen nadat zij in warmen RINGER gekomen zijn, wordt in het volgend hoofdstuk vermeld. Hier zij er alleen nog op gewezen, dat ik voor deze proeven werkte met vier, op zooveel mogelijk gelijken afstand aan hetzelfde kymografion opgestelde bekerglazen, waarin zich in elk twee darmvaten bevonden, zoodat tegelijkertijd van dezelfde kat acht stukken lengtespier konden onderzocht worden.

b. *Voor plexusvrije praeparaten.*

De hier gevolgde techniek is in principe gelijk aan die welke GUNN en UNDERHILL toepasten.

Een kat die 24 uur gevast heeft wordt op de beschreven wijze gedood; de darm daarna weer bij het duodenum doorgeknipt, eenvoudig tot aan het coecum van zijn mesenterium getrokken, ook daar doorgeknipt en onmiddellijk in een schaal met koude (14 tot 16°) TYRODE-sche vloeistof met het halve Ca-gehalte

gedompeld. Deze vloeistof wordt een paar maal ververscht, waarna men den darm in de ijskast wegzet.

Het vasten der kat heeft het voordeel, dat de darm geen of weinig inhoud heeft, die de TYRODE kan verontreinigen, wat vooreerst bevorderlijk is voor het welzijn van den darm, vervolgens het aantal malen dat de vloeistof ververscht behoeft te worden tot een minimum beperkt, hetgeen gemakkelijk en oeconomisch is.

Na 20 à 30 min. neemt men dan een gedeelte van den darm uit de ijskast, knipt er een stuk van ongeveer 6 c.M. af en schuift dit over een rond glazen staafje of houten pen ter dikte van een potlood. Hieromheen contraheert zich de darm vast, vooral bij de nu volgende sterke mechanische prikkeling. Met een gladde praepareernaald bevrijdt men het middengedeelte

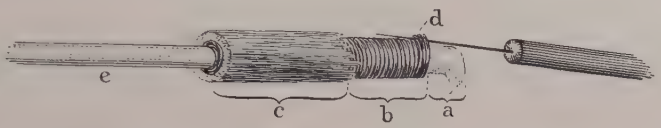


Fig. 31. Schematische voorstelling van het vervaardigen van een ringspierpraeparaat. Verklaring in den tekst.

over een lengte van 1 à 2 c.M. rondom, bij strookjes van 3 à 4 m.M. breed, van zijn lengtespier.

Vervolgens schuift men den darm gedeeltelijk van het staafje en knipt er een stuk van dergelijke grootte af, dat men nog ± 1 c.M. van dàt deel van den darm verwijderd blijft, dat met zekerheid rondom geheel van zijn lengtespier is bevrijd. Van dit nieuw verkregen uiteinde verwijdert men nu, door de gladde naald tusschen submucosa en ringspier te steken, de geheele circulaire musculatuur, nu juist tot aan het stuk der vrijliggende ringspier waarvan men zijn praeparaten wil maken.

Dit voorste einde fig. 31 (a) van het darmstuk wordt dan door niets anders gevormd dan door een ring submucosa en mucosa, die alleen dient om, geschoven over het ronde einde van het staafje, een houvast te geven voor de verdere praeparatie. Het middenstuk (b) bestaat alleen uit de geheele ringspier, het achterste gedeelte (c) bezit ook nog de longitudinale spierlaag.

Thans neemt men een gladde praepareernaald met zeer scherpen punt, steekt deze parallel aan het staafje aan de voorzijde in de ringspier en 2 m.M. verder er weeruit (d). Men

heeft dan op z'n naald een dunner of dikker gedeelte van de circulaire spierlaag, dat men behalve de reeds verwijderde lengtespier wegpraepareeren moet, om volkomen zeker te zijn dat alle, mogelijk op de buitenzijde van de ringspier achtergebleven restjes van den AUERBACHschen plexus, vernietigd zijn.

Door nu de praepareernaald voorzichtig om het staafje heen te bewegen, kan men het buitenste gedeelte van de circulaire laag als een ringetje verwijderen. Dan steekt men op dezelfde wijze de naald met ronden punt tusschen submucosa en ringspier in en maakt deze laatste, over hetzelfde gedeelte waar het buitenste laagje weggenomen is, behalve over dat stuk van den omtrek waar, ruim genomen, bij den volledigen darm het mesenterium aanhechtte, los. Het losgemaakte strookje knipt men aan twee kanten door en we hebben dan een reepje van het binnenste gedeelte van de ringspier voor ons, dat uit $^2/_3$ à $^3/_4$ van den omtrek van deze spierlaag bestaat en ± 2 m.M. breed is.

In een bekerglaasje met koude TYRODE ½ Ca. geworpen, contraheert zich dit strookje tot een kort dik stukje. — Daarna maakt men nog een of twee praeparaten van hetzelfde darmgedeelte en neemt voor verdere een frisch stuk, tot men het gewenschte aantal verkregen heeft.

Onnoodig te zeggen, dat men tijdens de bewerking den darm herhaalde malen in de vloeistof moet onderdompelen om uitdrogen te beletten en dat alleen strookjes die volkomen lege artis gepraepareerd zijn mogen gebruikt worden. Alle ook maar eenigszins twijfelachtige praeparaten dient men onmiddellijk uit te schakelen.

De goede worden gedurende ongeveer 10 min. in de ijskast gezet, en daarna op dezelfde wijze als de lengtespier in een der darmvaten, thans gevuld met TYRODE ½ Ca. van 37 à 38°, gebracht. De belasting van de spier bedraagt hier ± 700 mgr.; de verdere apparatuur is gelijk aan die van de lengtespier.

Daar ringspierpraeparaten meest niet zoo langdurig goede contracties vertoonen als praeparaten van de lengtespier en zich ongeveer gelijken tijd na het inhangen in de warme vloeistof beginnen samen te trekken (welke tusschentijd bij de lengtespier veel sterker varieert) werden deze proeven slechts met 4 strookjes tegelijk gedaan. Daarna werden van het in de ijskast gebleven gedeelte weer 4 versche praeparaten gemaakt en onderzocht, terwijl soms ook nog tijd overbleef voor een derde serie.

Van een 's morgens uitgenomen darm kan men dikwijls 's middags nog goed contraheerende praeparaten vervaardigen, hoewel strookjes van een verschen darm over het algemeen beter zijn.

Lukt het bij het praepareeren niet goed de lengtespier bij de aanhechting van het mesenterium te verwijderen, dan laat men hier eenvoudig een strook van $^1/_3$ à $^1/_4$ van den darmomtrek zitten. Het buitenste gedeelte van de circulaire spierlaag breekt dan op de grens hiervan af of wordt daar doorgeknipt; het binnenste reepje ringspier, dat men gebruiken wil, knipt men, nadat het van de submucosa losgemaakt is, ook op deze plaats door. Het resultaat is zoo hetzelfde als bij de bovenbeschreven methode.

Het maken van volkomen betrouwbare ringspierpraeparaten is soms verre van gemakkelijk, maar lukt ten slotte bij elken darm. Volgt men precies de aangegeven techniek, dan contraheeren zij zich in 100% der gevallen, iets wat men van de lengtespier niet eens kan zeggen, zoodat, vergeleken met den tijd van MAGNUS, de rollen van lengte- en ringspier bijna omgekeerd zijn. Waar toen plexusvrije praeparaten zich niet spontaan wilden samentrekken, doen ze het thans zelfs gemakkelijker en beter dan plexushoudende, hetgeen we alleen moeten toeschrijven aan de in alle opzichten sterk verfijnde techniek.

Het verdere gedrag van ringspierpraeparaten wordt weer in hoofdstuk VI besproken.

c. *Apparatuur voor electrische prikkeling.*

Het voor electrische prikkeling gebruikte apparaatje herinnert aan het toestel dat KOPYLOFF, op aanwijzing van BETHE, voor zijn onderzoekingen van den musculus sartorius van den kikvorsch gebruikte (fig. 32). Het is hiervan een sterk vereenvoudigd model, waarschijnlijk in ruimere mate verstelbaar, waardoor het voor spieren van zeer verschillende lengte, zooals hier ring- en lengtemusculatuur, goed te gebruiken is.

Het te onderzoeken spierstrookje bevestigt men aan de eene zijde aan het, hiertoe uit het darmvat genomen, platinahaakje a, dat bijna tot aan z'n einde in een zeer dun glazen buisje b ingesmolten is. Dit haakje is bij c aan een koperdraad gesoldeerd, die bij d z'n voortzetting vindt in een zeer soepele geleiddraad e, welke door middel van haakje f met hefboom g verbonden

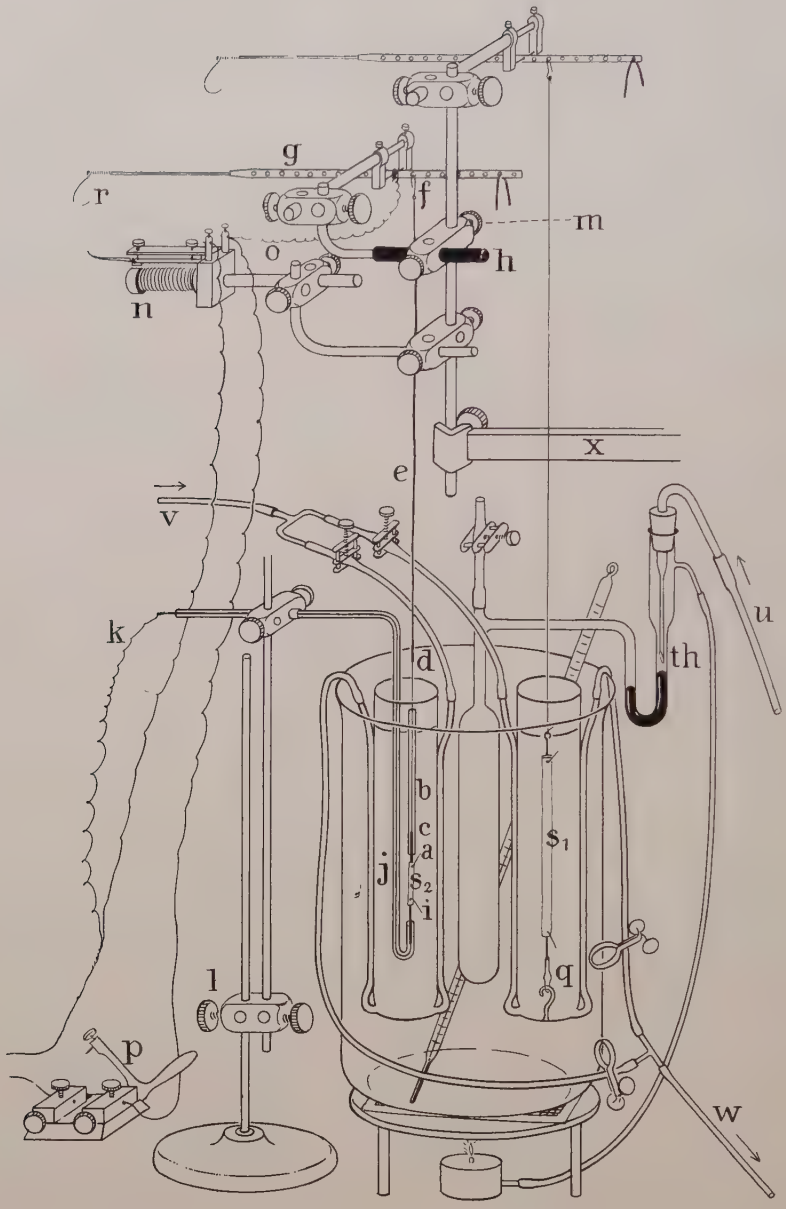


Fig. 32. Schema van het gebruikte apparaat.

is. Deze hefboom is door het ebonieten gedeelte h van de verdere apparatuur geisoleerd.

De andere zijde van de spier bevestigt men aan het hiertoe door middel van schroef l boven het darmvat gebrachte platinahaakje i, dat in het gebogen buisje j is ingesmolten en daarbinnen eveneens in een koperdraad overgaat, die z'n vervolg vindt in geleiddraad k.

Heeft men het spierstrookje aangehaakt, dan laat men de buisjes b en j (dit laatste door middel van schroef l) tegelijkertijd in de vloeistof van het darmvat zakken, totdat de verbinding spier-hefboom gespannen staat, waarna men den stand van de laatste nog nader met de schroeven l en m kan regelen.

Met deze inrichting parallel is signaal n geschakeld, dat door het op de spil van hefboom g bevestigde draadje o met dezen hefboom is verbonden. De beweging hiervan wordt door deze verbinding in het geheel niet belemmerd.

De stroom wordt geleverd door twee of meer elementen van 2 Volt en wordt gesloten of geopend door middel van sleutel p. Door v komt lucht binnen, door w kan men de vloeistof laten afloopen.

Als men met het inbrengen der strookjes eenige routine verkregen heeft, voldoet het beschreven apparaatje uitstekend. Door de glazen buisjes wordt de stroom zoo ver mogelijk geisoleerd, zoodat er maar weinig in de vloeistof verloren gaat.

Twee darmvaten in twee verschillende bekerglazen waren op deze wijze ingericht voor electrische prikkeling en deze apparaatjes werden ook gebruikt wanneer niet geprikkeld werd, maar de in de darmvaten gehangen spierstrookjes voor pharmacologische proeven gebruikt worden.

VLOEISTOF.

Uit een voorbereidende serie proeven, waarin RINGER en TYRODE van gewone samenstelling en met het halve Ca-gehalte als millieu voor lengte- en ringspier vergeleken werd, bleek eerst dat in gewone RINGER contracties het beste te verkrijgen waren. Deze vloeistof is dan ook altijd voor plexushoudende praeparaten gebruikt en voldoet hierbij beter dan TYRODE in een of andere samenstelling.

De samenstelling der RINGERsche vloeistof was:

NaCl	9.0 gr.
KCl	0.42 „
$NaHCO_3$	0.3 „
$CaCl_2$	0.24 „

Aq. bidest. ad 1000 cc.

Toen later, na de lengtespier, de ringspier aan een nader onderzoek werd onderworpen, kwam te voorschijn, dat plexusvrije praeparaten in RINGER wel gemakkelijk tot contraheeren te brengen zijn, maar dat de contracties in verreweg de meeste

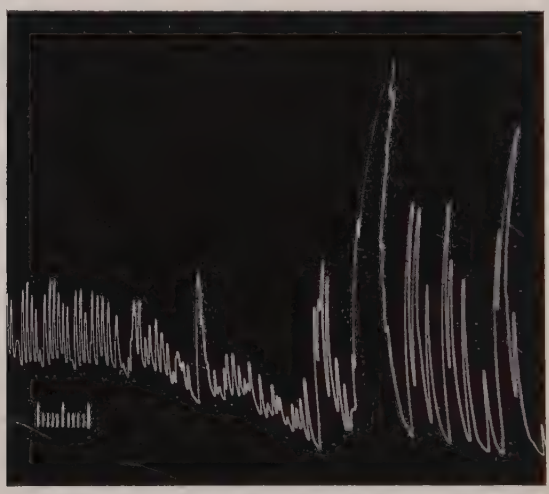


Fig. 33. Pr. 36. Ringspier. Ringer. Aanvankelijk regelmatige contracties, spoedig spontane, grove onregelmatigheden. 1 cM. = 90 sec. Verkl. $^2/_3$.

gevallen zóó onregelmatig zijn, dat men deze vloeistof voor het bepalen der refractaire periode of het nagaan der reactie op verschillende vergiften maar heel slecht gebruiken kan.

In den aanvang zijn in RINGERsche vloeistof de contracties soms mooi regelmatig, — nemen, zooals bij de ringspier meest gebruikelijk is, langzaam in grootte toe, maar plotseling komen er dan vaak zóó grove storingen, dat een dergelijk praeparaat nergens meer toe dienen kan (fig. 33). Zijn het niet grove onregelmatigheden die optreden, dan zien we weer sterke wisselingen in den tonus en de grootte der contracties, die goede waarnemingen beletten.

Deze hinderlijke omstandigheden verdwijnen, wanneer men, evenals GASSER gedaan heeft, in plaats van RINGER, TYRODE

met het halve Ca-gehalte neemt. Wel zijn ook in deze vloeistof de contracties dikwijls niet zoo heel regelmatig, en ziet men met name nog wel vaak een hinderlijke langzame tonustoename, zulke onregelmatigheden als bij het gebruik van RINGER zijn, vanaf het oogenblik dat ik TYRODE met ½ Ca. ben gaan gebruiken, niet meer voorgekomen en moeten daarom wel uitsluitend aan de vloeistof van RINGER geweten worden.

De samenstelling der TYRODE-oplossing was:

NaCl	8	gr.
KCl	0.2	„
$CaCl_2$	0.1	„
$MgCl_2$	0.1	„
NaH_2PO_4	0.05	„
$NaHCO_3$	1.0	„

Aq. bidest. ad 1000 cc.

Zorgvuldig dient men te letten op de zuiverheid der chemicaliën en de reinheid der darmvaten.

Van de *chemicaliën* werden $NaHCO_3$ NaH_2PO_4 $MgCl_2$ en NaCl. als poriss. en cryst. pro anal. van de Onderl. Pharmaceut. Grooth. betrokken; $CaCl_2$ en KCl als cryst. en puriss. pro anal. van KAHLBAUM.

De *darmvaten* werden ten slotte bijna iederen dag uit het bekerglas genomen en grondig gereinigd. Nooit mag men, op straffe van mislukking der proef, een stukje spier in een darmvat laten hangen en den volgenden dag zonder schoonmaak een nieuwe proef doen.

Buitengewoon belangrijk is ook de zuiverheid van het *gedestilleerde water*. Evenals LE HEUX voor zijn proeven met darm en uterus van de cavia vond, bleek ook hier het uit den handel betrokken aqua dest. eerst bruikbaar, nadat het nog een tweede maal in glazen vaten over gedestilleerd was. Neemt men al deze voorzorgen niet in acht, (en dit mag misschien hun uitvoerige beschrijving verontschuldigen) dan blijven teleurstellingen niet uit. Volgt men evenwel precies de voor techniek, apparatuur en vloeistof aangegeven voorschriften, dan zal het aan ieder na eenigen tijd gelukken regelmatig goede resultaten te verkrijgen en men staat verbaasd welke fraaie rhythmische contracties een ringspierpraeparaat, na een dergelijke behandeling of liever mishandeling, nog vertoonen kan.

HOOFDSTUK VI.

RHYTHMICITEIT EN REFRACTAIRE PERIODE.

Waar tegenwoordig, zooals reeds meermalen in het verloop dezer verhandeling is gebleken, zoowel plexushoudende als plexusvrije darmspierpraeparaten rhythmische bewegingen uitvoeren, was het interessant nogmaals na te gaan hoe beide soorten van praeparaten zich t.o.v. de refractaire periode gedragen.

Immers toen MAGNUS (en hij is voor zoover mij bekend de eenige gebleven) een studie aan dit onderwerp wijdde, contraheerde de van haar AUERBACHschen plexus bevrijde circulaire musculatuur nog niet spontaan en het was dus vooral de uitslag van het onderzoek van dit praeparaat, die met een zekere spanning werd tegemoet gezien.

Eerst zullen we evenwel de refractaire periode bij de lengtespier bespreken, daar deze zich gemakkelijker voor dit onderzoek leent en de verkregen resultaten daarna goed als vergelijkingsmateriaal voor de ringspier dienst kunnen doen.

Bij beide gedeelten van dit hoofdstuk bestaat bovendien de gelegenheid het normale gedrag der spierpraeparaten vanaf het moment dat zij in de darmvaten komen te bespreken.

Beginnen we met de plexushoudende.

a. PRAEPARATEN MET PLEXUS.

Normaal gedrag.

Heeft men lengtespierpraeparaten in RINGER van lichaamstemperatuur gebracht, dan beginnen zij heel spoedig meest onder het uitvoeren van kleine contracties te verslappen.

Deze verslapping gaat door tot een bepaalden tonus is bereikt. Dan treedt een volkomen rustperiode in, gedurende welke de curve dus als een rechte horizontale lijn verloopt, totdat na een zeker tijdsverloop het praeparaat plotseling spontaan begint te contraheeren.

Het aantal minuten dat verloopt tusschen het inbrengen in de vloeistof van 37 à 38° en de eerste contractie is sterk wisselend, maar ligt toch, onder de gegeven omstandigheden en bij de hier gevolgde techniek, meest tusschen de 25 en 45 min.

Sommige praeparaten beginnen reeds binnen dezen tijd te bewegen, enkele (en dit zijn slecht bruikbare stukken) blijven vanaf het moment dat zij in het darmvat komen, ook nog nadat zij reeds geheel verslapt zijn, onregelmatige contracties vertoonen.

Bij andere duurt de rustperiode een uur of langer, terwijl enkele heelemaal niet gaan contraheeren. Het meest geschikt voor onderzoek zijn in het algemeen die praeparaten, welke, zooals gezegd, na ongeveer 30 à 45 min. contracties te zien geven.

Deze contracties nu zijn soms eerst nog betrekkelijk klein en nemen daarna langzamerhand in grootte toe, waarbij dan tegelijkertijd het rhythme sneller wordt; dan weer zijn hoogte en rhythme bijna van den aanvang af optimaal.

Is een bepaald optimum bereikt, dan blijft dit gedurende korter of langer tijd gehandhaafd, waarna de contracties weer slechter worden tot het praeparaat ten slotte stilstaat.

De frequentie der contracties is sterk wisselend en varieert van 5 à 6 in de min. tot 1 in de 5 à 6 min. of meer. De contracties zelf loopen langzaam af, zijn groot, meest enkelvoudig en vaak zeer regelmatig van rhythme; een andere maal zijn ze meer samengesteld, door b.v. spontaan optredende extracontracties, en minder regelmatig in hun rhythme en grootte.

Als regel moet men z'n proeven alleen doen tijdens het optimum van werking der praeparaten, hoewel het voor de studie van bepaalde stadia z'n bijzondere voordeelen kan hebben van dezen regel af te wijken.

Refractaire periode.

Gaat men de reactie van lengtespierpraeparaten op electrische prikkeling na, dan ziet men bij *zwakkere prikkels* (bij deze proefopstelling met een stroom van 4 Volt) volkomen

dezelfde verschijnselen optreden, die MAGNUS in 1904 heeft beschreven.

Prikkelt men een plexushoudend praeparaat in het begin der rustperiode een enkele maal (hieronder is te verstaan een sluiten en onmiddellijk erna weer openen van den stroom) dan treedt een dan nog meest kleine contractie op (fig. 34,2) waarbij men op geen enkel punt een refractaire periode kan aantoonen. Integendeel, laat men deze prikkel door een of meerdere volgen, dan oefenen deze, óók wanneer ze bij den aanvang eener contractie gegeven worden, eveneens een werking uit (fig. 34, 3). Hierdoor komt het verschijnsel der summatie tot stand. Prikkelt men rhythmisch of sluit men den galvanischen stroom gedurende eenigen tijd, dan krijgt men een tetanus te zien: de curve gaat steil naar boven en daalt dan eerst snel, vervolgens meer geleidelijk, totdat de oorspronkelijke tonus weer is bereikt (fig. 34, 4). Of dit vlugger of langzamer geschiedt hangt van den duur der prikkeling en den staat van vermoeienis van het praeparaat af.

Fig. 34. Pr. 8. Lengtespier kat. Galvan. stroom. 4 Volt. 2. 1 prikkel (sluiten en direct weer openen van stroom), 3. 5 opeenvolgende prikkels, 4. voortdurende pr. (Dauerreiz) 10 sec. Verkl. $^2/_3$. Ringer.

We moeten bij deze proeven altijd in gedachten houden, dat we met betrekkelijk snel vermoeibare objecten te doen hebben, die men na prikkeling steeds enkele minuten gelegenheid moet geven zich geheel te herstellen. Let men hierop, dan ziet men bijna altijd dat de werking van herhaalde prikkels sterker is dan die door een enkele prikkel veroorzaakt; de contractie is grooter, terwijl rhythmische prikkeling of een voortdurende prikkel (Dauerreiz) een nog sterker effect teweegbrengen.

Past men, bij dezelfde proefopstelling en onder geheel gelijke omstandigheden, dezelfde wijze van prikkeling toe bij een goed praeparaat tijdens het optimum zijner contracties, dan treedt een volkomen ander beeld op. Het gelukt niet meer door rhythmische prikkeling of een voortdurenden prikkel tetanus te voorschijn te roepen; veeleer worden bestaande rhythmische be-

wegingen hierdoor versneld (fig. 35). Ook in de werking van enkele prikkels treden in vergelijking met de rustperiode van het praeparaat karakteristieke verschillen op. Zoo'n prikkel is dan lang niet meer op ieder moment van de contractie werkzaam, maar alleen dàn wanneer het praeparaat verslapt of verslapt is. Prikkeling tijdens de contractie (crescente), op het hoogtepunt hiervan en meestal ook nog in het eerste gedeelte der verslapping (decrescente) heeft geen effect; het praeparaat gedraagt zich refractair.

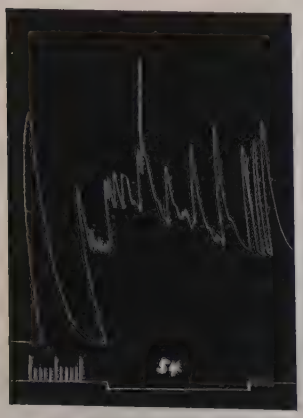


Fig. 35. Pr. 12. Lengtespier kat. Spontaan contraheerend. 4 Volt. 54.3 min. voortdurende pr. Ringer. 1 c.m. gemiddeld 75 sec. Verkl. $^2/_3$.

Den duur van de refractaire periode kan men, zooals MAGNUS eveneens heeft gedaan, op twee manieren bepalen.

Of door, gedurende spontane of door prikkeling te voorschijn geroepen contracties, op verschillende punten dezer contracties te prikkelen en het moment te bepalen waarop voor het eerst de spier reageert, òf door het praeparaat met tusschenruimten van een verschillend aantal secunden rhythmisch te prikkelen en na te gaan bij welke frequentie iedere prikkel nog juist door een contractie gevolgd wordt.

Fig. 36. Pr. 12. Lengtespier kat. Spontane contracties. 4 Volt. 17. 1ste pr. in midden crescente, 2de pr. op top, 3de pr. even na top, 4de pr. midden decrescente. 18. 1ste pr. midden cresc., 2de pr. top, 3de pr. eerste 3de deel decresc. Ringer. 1 c.m. = 75 sec. Verkl. $^3/_4$.

Fig. 36 brengt de eerste manier in beeld. Hier werd geprikkeld tijdens spontane contracties: bij 17 eenmaal in het midden der crescente, op den top, even erna en in het midden der decrescente. Eerst de laatste prikkel had effect. Bij 18 geschiedde de prikkeling respect. in het midden der crescente, op den top en in het eerste derde deel der decrescente, op welke laatste prikkel een extracontractie optreedt. De refrac-

taire periode duurt dus in deze gevallen tot in het eerste derde deel en de eerste helft der decrescente.

Fig. 37 laat zien hoe men bij een praeparaat, dat zich slechts met vrij groote tusschenpoozen samentrekt, eerst door een prikkel een contractie kan teweegbrengen en daarna, door na een verschillend aantal secunden voor de tweede maal te prikkelen, den duur der refractaire periode kan bepalen. We zien dat in dit geval de spier zich tot in de tweede helft der decrescente refractair gedraagt; tevens kan men echter opmerken dat

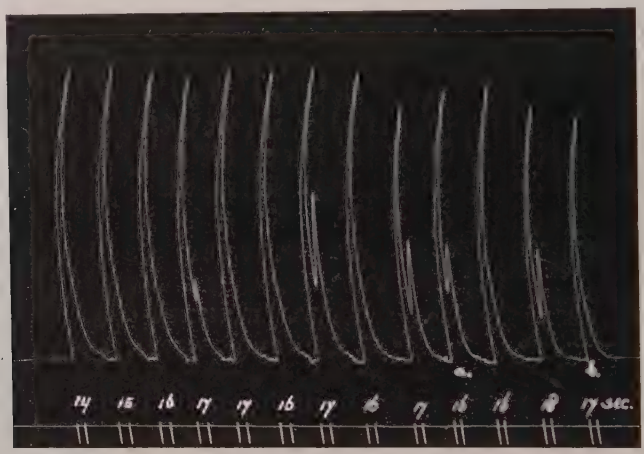


Fig. 37. Pr. 15. Lengtespier kat. Praeparaat dat slechts om de 3 à 5 min. een spontane contractie vertoont. 4 Volt. Door 1 pr. te voorschijn geroepen contracties, tijdens welke na het aangegeven aantal sec. een 2de maal 1 pr. gegeven wordt. Tusschen de kunstmatige contracties staat kymografion stil. Ringer. Verkl. $^3/_5$.

(evenals bij de vorige curve) de duur der refractaire periode niet altijd dezelfde is, maar hier wisselt tusschen 16 en 18 sesunden. Prikkels na 14 en 15 sec. hebben geen effect, na 17 sec. meestal, na 16 slechts één enkele maal (a).

Hoe men de refractaire periode op de tweede manier kan bepalen blijkt uit fig. 38. Ook voor deze methode moet men een praeparaat kiezen met een niet te snel rhythme. We zien dan hoe elke prikkel, gegeven met tusschenpoozen varieerend van 8—15 sec., door een contractie wordt gevolgd; dat echter bij prikkeling iedere 7 sec. (38) de 2de prikkel geen effect meer heeft; de 4de hier nog juist een klein topje veroorzaakt, dat evenwel bij 39 ook is weggevallen, zoodat we daar op 4 prikkels

slechts 2 contracties te zien krijgen. Bij 10 worden weer alle prikkels, toegediend met een tusschenruimte van 7½ sec., met een contractie beantwoord.

Klaarblijkelijk volgt uit deze curve ook dat de refractaire periode in zekere mate afhankelijk schijnt te zijn van den contractietoestand van de spier.

Bij 33 heeft het praeparaat zich telkens al weer geheel verslapt als een volgende prikkel wordt toegediend. Bij het kleiner worden der tusschenpoozen komen natuurlijk, daar de contracties, die door de eerste prikkel worden teweeggebracht, nagenoeg even groot zijn en voorzoover men dit kan nagaan met dezelfde snelheid verloopen, de daarna toegediende prikkels steeds hooger in de decrescente te liggen, tot voor het eerst bij 38 de 2de

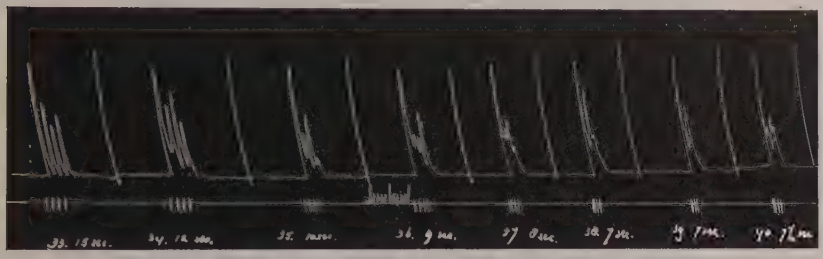


Fig. 38. Pr. 13. Lengtespier kat. Langzame spontane bewegingen. 33—40. Kunstmatige contracties op prikkels, toegediend met tusschenruimten van het aantal aangegeven sec. Tusschen de groepen van kunstmatige contracties spontane bewegingen bij stilstaanden trommel. Ringer. Verkl. ½.

prikkel zóó vroeg in dat gedeelte der curve valt, dat nog niet die phase van verslapping is ingetreden, waarin de spier in staat is op dien 2den prikkel te reageeren.

Op dit klaarblijkelijk verband tusschen contractietoestand en refractaire periode wijst ook de invloed die snelheid en grootte der contractie op den duur van deze laatste uitoefenen.

Immers, is een contractie grooter of duurt zij langer, dan zal er eveneens een langere tijd verloopen voor de spier die graad van verslapping heeft bereikt, waarin zij zich niet meer refractair gedraagt.

MAGNUS nu vond, dat mèt de temperatuur ook de refractaire periode verandert. Met langzame afkoeling gaat een regelmatig langzamer verloop der contracties gepaard en ongeveer parallel hiermee een verlenging van de refractaire periode. Nam b.v. bij langzame verlaging van de temperatuur van 38 tot 21° de contractieduur toe van 6 tot 28 sec., dan werd de duur der refrac-

taire periode parallel hiermede van 5 op 22 sec. gebracht. (1904, p. 535, tab. I).

Dat de grootte der contractie een rol speelt is bijna zonder meer duidelijk. Een vergelijking der figuren 37 en 38, afkomstig van praeparaten waarbij de refractaire periode in beide gevallen in de 2de helft der decrescente eindigt, laat zien hoe bij contracties, die bij het eene praeparaat (fig. 37) ongeveer tweemaal zoo groot zijn als bij het andere (fig. 38), de duur der

Fig. 39. Pr. 20. Lengtespier kat. Spontane bewegingen. 4 Volt. 1 en 4. resp. 1 en 5 pr. in midden crescente. 2 en 3. 1 pr. op top. Ringer. 1 c.m. = 75 sec. Verkl. $^1/_3$.

refractaire periode eveneens ongeveer de dubbele is.

Ook de eenige maal dat bij curve 37 de refractaire periode korter duurde dan 16 sec. (a) moet misschien op rekening geschreven worden van de kleinere contractie, hoewel het feit, dat bij b, waar we een nog kleinere contractie dan bij a zien, een prikkel na 17 sec. geen effect heeft,er op wijst, dat bij het tot stand komen der physiologische schommelingen in den duur der refractaire periode nog andere, onbekende factoren in het spel zijn, waarvan naar alle waarschijnlijkheid ook de meer of minder goede toestand van de spier op het oogenblik van prikkeling er een is.

Niet alle lengtespierpraeparaten laten zich in het gegeven

schema rangschikken, daar er uitzonderingen op het beschreven gedrag voorkomen. MAGNUS heeft er reeds op gewezen, dat de refractaire periode niet altijd eindigt na het eerste 3de deel of de helft der decrescente, maar soms al kort na of op den top (1904, pg. 536, fig. 8).

Ook ik heb dit een enkele maal kunnen waarnemen. Bij fig. 36, 18 ziet men dat reeds in het eerste 3de deel der decrescente een extracontractie te voorschijn komt, terwijl fig. 39 bij 2 en 3 duidelijk demonstreert, hoe een prikkel, juist op den top gegeven, in het eene geval onmiddellijk, in het andere even na het hoogtepunt een effect geeft dat leidt tot een summatie, die,

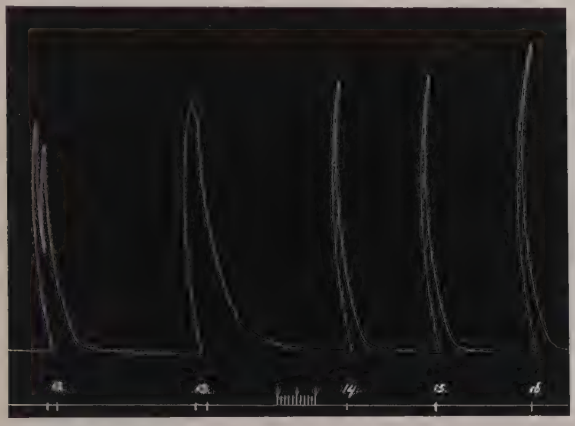


Fig. 40. Pr. 208. Lengtespier. Niet spontaan bewegend praeparaat, dat echter goed electrisch prikkelbaar is. 40 Volt. 12. contractie op pr., 2de pr. in midden decrescente. 13. contractie op pr., 2de pr. op top (trommel 2½ × sneller). 14 en 16. Contr. op 1 pr. 15. Contr. op 3 opeenvolgende pr. Ringer. 1 c.m. = 75 sec. Verkl. ½.

zooals uit 1 en 4 blijkt, niet tot stand komt, wanneer men midden in de crescente een enkele of 5 maal prikkelt.

Interessant is ook de studie van de refractaire periode bij praeparaten die zich niet spontaan willen contraheeren, maar toch, in tegenstelling met het begin der rustperiode, goed prikkelbaar zijn.

We zien dan van den aanvang van deze periode af langzamerhand de prikkelbaarheid toenemen, zoodat een enkele prikkel ten slotte een flinke contractie teweegbrengt. Soms kan men bij deze contracties summatieverschijnselen waarnemen, een andere

maal gedraagt de spier zich reeds dan, voordat dus nog een enkele spontane beweging heeft plaats gehad, refractair.

Dit laatste wordt door fig. 40 geïllustreerd. 3 opeenvolgende prikkels (15) leiden tot geen grootere contractie dan een enkele (14 en 16); een 2de prikkel op den top (13) heeft geen summatie maar een zwakke contractie even na het hoogtepunt tengevolge (sneller kymografion), terwijl een 2de prikkel in het midden der decrescente (12) een duidelijk effect geeft.

Bij slecht spontaan contraheerende praeparaten ziet men ook wel eens summatie optreden, zooals uit fig. 41 bij 6, waar een enkele maal in het midden der crescente geprikkeld werd, blijkt.

Dat we het gedrag der lengtespier t.o.v. electrische prikkeling

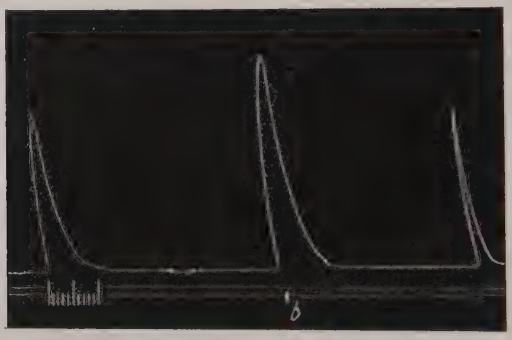


Fig. 41. Pr. 214. Lengtespier kat. Spontane bewegingen. 4 Volt. 6. 1 pr. in midden crescente. Bij laatste contractie hokt kymografion. Ringer. 1 c.m. = 35 sec. Verkl. $^2/_3$.

niet strak kunnen schematiseeren behoeft geen verwondering te wekken wanneer we bedenken hoe 'n groot verschil er is tusschen een praeparaat, dat zich in het begin zijner herstelperiode in volkomen rust bevindt en hetzelfde spierstrookje, als het in snelle rhythmische bewegingen z'n maximum aan activiteit ontvouwt. Tusschen deze twee uiterste phasen, die zich respectief kenmerken door de mogelijkheid tot tetanus en een uitgesproken refractaire periode, ligt een langdurig overgangsstadium. Gaat men nu in dit stadium praeparaten op hun refractaire periode onderzoeken, dan is het heel natuurlijk, dat men, vooral bij slecht contraheerende praeparaten, soms uitkomsten krijgt, die meer aan de periode van rust, dan aan die van goede spontane beweging herinneren.

Ook mag men niet vergeten, dat zelfs de beste praeparaten

altijd nog producten zijn van een verre van zachtzinnige behandeling, die bij het eene spierstrookje meer, het andere minder, maar toch altijd wel eenige schade heeft aangericht.

De uitzonderingen mogen niet de aandacht van de normale bevindingen aan de meest ideale praeparaten afleiden en wanneer we de hoofdzaak samenvatten kunnen we dus zeggen, dat *bij zwakkere prikkels een plexushoudend praeparaat zich aldus gedraagt:* dat het tijdens de rustperiode reageert met verschijnselen van summatie en tetanus; hebben de spontane bewegingen zich vol ontwikkeld, dan treedt een refractaire periode op, die meestal duurt tot in het tweede 3de gedeelte of de laatste helft der decrescente, maar soms ook kort na den top en een enkele maal reeds op het hoogtepunt eindigt; in het overgangstijdperk tusschen rust en rhythmische beweging kunnen we afwisselend beide toestanden waarnemen, terwijl slecht contraheerende praeparaten soms meer neiging tot summatie dan tot refractair gedrag toonen.

Zóó gedraagt zich dus een praeparaat met plexus t.o.v zwakkere prikkels, zóó ook in hoofdzaak heeft MAGNUS de refractaire periode hierbij beschreven.

Met het gebruik van *sterke prikkels* komen we op een meer onbekend terrein.

Neemt men als stroombron 6 achterelkaar geschakelde elementen van 2 Volt in plaats van twee, bij verder geheel ongewijzigde proefopstelling, en gaat men nu de uitwerking van deze prikkels beproeven, dan vindt men in het begin der rustperiode geen verschil in reactie vergeleken bij wat men bij zwakkere prikkels ziet gebeuren. Ook hier superpositie en tetanus.

Anders wordt evenwel de zaak zoodra een praeparaat z'n optimum van werking heeft bereikt. Dan ziet men het eigenaardig verschijnsel optreden dat een enkele prikkel in de crescente een extracontractie tengevolge heeft in de decrescente (fig. 42, 12), of liever een complex van contracties, dat in zekeren zin te vergelijken is met het effect dat bij zwakkere prikkels door voortdurende prikkeling wordt te voorschijn geroepen. Dat ook hier de refractaire periode een rol speelt is duidelijk; de prikkel blijft latent tot het oogenblik dat de contractietoestand van de spier een zoodanige is, dat deze den prikkel kan beantwoorden, m.a.w. tot de refractaire periode voorbij is.

3 snel opeenvolgende prikkels is de crescente (17) laten nu niet zooals vroeger de contractie onbeinvloed, maar voeren tot een duidelijke superpositie, terwijl daarna ook hier nog enkele contracties met sneller rhythme volgen als blijk dat de prikkeling nog niet geheel is uitgewerkt.

Op rhythmische prikkeling (29) ontstaat een vrij sterke contractie, die van den tetanus evenwel hierdoor verschilt, dat thans de verslapping van de spier niet glad, maar langzaam onder gestadige bewegingen van het praeparaat tot stand komt. Ook bij deze laatste gevallen blijkt echter de refractaire periode

Fig. 42. Pr. 204. Lengtespier kat. Spontane bewegingen. 1ste gedeelte. 4 Volt. 6 en 7. respect. 1 en 3 pr. in midden crescente. 9. 1 pr. op top. 8 en 10. 1 pr. in midden decrescente. Verder 12 Volt. 12 en 17. respect 1 en 3 pr. in midden cresc. 29. iedere sec. 1 pr. Tijd in sec. Ringer. Verkl. ½.

nog eenigen invloed uit te oefenen, daar, zooals vooral uit dat gedeelte van de figuur blijkt waar aan het kymografion een snelleren gang gegeven werd, de kunstmatige contractie die de superpositie teweegbrengt eerst dan optreedt, wanneer de spontane contractie juist over haar hoogtepunt heen is.

Het eerste gedeelte van fig 42 illustreert hoe hetzelfde praeparaat op zwakkere prikkels reageert. Bij 6 en 7 werd resp. een- en driemaal in het midden der crescente geprikkeld; bij 9 eenmaal op den top. Geen van deze prikkels heeft een effect. Een enkele prikkel aan het eind van het eerste 3de deel en in het midden der decrescente gegeven (8 en 10), wordt door een extracontractie gevolgd. Bij toediening van zwakkere prikkels

blijkt dus duidelijk een refractaire periode aanwezig te zijn.

Fig. 43 laat zien, hoe een plexushoudend praeparaat bij toediening van een voortdurende sterke prikkel met superpositie reageert, terwijl bij een voortdurende prikkel met zwakken stroom (fig. 35) hiervan niets te bespeuren valt.

Op het beschreven normale gedrag van plexushoudende praeparaten t.o.v. sterke prikkels, komen natuurlijk weer uitzonderingen voor.

Sommige praeparaten gedragen zich tegenover een enkele sterke prikkel in de crescente alsof het een zwakke was, d.w.z. de contractie loopt normaal af (fig. 44, 27); pas herhaalde snel opeenvolgende prikkels in de crescente geven dan een reactie in de decrescente (30), terwijl voortdurende prikkeling (31) summatieverschijnselen te voorschijn roept. Bij andere, meest weer slechte praeparaten, kan men ook reeds bij een enkele sterke prikkel in de crescente een superpositie waarnemen (fig. 45, 22 en 23).

Fig. 43. Pr. 214. Lengtespier kat. Spontane bewegingen. 12 Volt. 10. 25 sec. voortdurende prikkel. Ringer. 1 c.m. = 75 sec. Verkl. ½.

Lukt het juist het overgangsstadium van rustperiode naar spontane contracties te bestudeeren, dan zien we dat ook bij deze kunstmatig opgewekte contracties een enkele prikkel in de crescente (fig. 46, 12) of op den top (13) en herhaalde prikkels (15) summatie ten gevolge hebben. Dit laatste verschijnsel kan men in deze curve ook nog waarnemen (16) nadat het praeparaat reeds begonnen is spontaan te contraheeren.

Summatie treedt bij sterke prikkels dus veel meer op den voorgrond dan bij zwakkere. Waar superpositie na toepassing van de laatste uitzondering is, blijkt ze bij de eerste bijna regel; slechts de reactie van de beste praeparaten op een enkele prikkel komt met dezen regel niet overeen.

Samenvattend kunnen we dus van het *gedrag van een plexushoudend praeparaat t.o.v. sterke prikkels* zeggen: dat

in het algemeen een enkele prikkel in de crescente een extracontractie in de decrescente tengevolge heeft; dat onmiddellijk opeenvolgende prikkels in de crescente tot

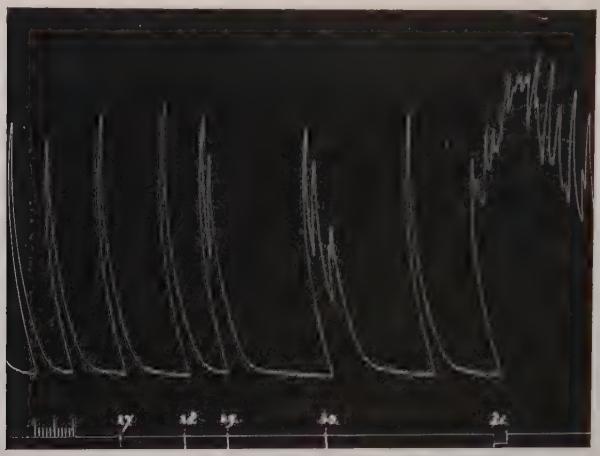


Fig. 44. Pr. 202. Lengtespier kat. Spontane bewegingen. 12 Volt. 27. 1 pr. in midden cresc. 28. 1 pr op top. 29. 1 pr. in midden decresc. 30. 3 pr. in midd. cresc. 31. 25 sec. stroom gesloten. Ringer. 1 c.m. = 75 sec. Verkl. ½.

Fig.45. Lengtespier kat. Spontane bewegingen. 12 Volt. 22 en 23. 1 pr. in midden crescente. Ringer. 1 c.m. = 75 sec. Verkl. 1/3.

summatie voeren, evenals rhythmische prikkeling of een voortdurende prikkel; maar dat het effect van deze beide laatste hierin met den tetanus verschilt, dat de langzame

verslapping van de spier niet glad verloopt, maar gepaard gaat met spontane bewegingen; dat sommige praeparaten zich na een enkele sterke prikkel gedragen alsof het een zwakke was; dat slechte praeparaten en het overgangsstadium zich kenmerken door algemeene neiging tot summatie.

Fig. 46. Pr. 199. Lengtespier kat. Praeparaat in overgangsstadium van rust naar spontane beweging. 12 Volt. 12. contr. op pr., 2de pr. even voor top. 13. contr. op pr., 2de pr. even na top. 14. contr. op pr. 15. contr. op 3 opeenvolg. pr. Dan de eerste spontane contracties. 16. contr. op 5 opeenvolg. pr. Ringer. Tijd in sec. Verkl. ½.

Dat bij toepassing van sterke prikkels summatie valt waar te nemen is in overeenstemming met de bevindingen van BAUER, die in z'n 1926 verschenen studie over de peristaltiek van den dunnen darm een korte mededeeling doet over een zijdelingsch onderzoek naar het effect van electrische prikkeling op de bewegingen van de lengtemusculatuur van een volledig darmstuk van de cavia.

Ook hij ziet dat een enkele prikkel met zwakken galvanischen stroom in de crescente niet beantwoord wordt en dat rhythmische prikkeling, zooals in een uitzonderingsgeval van MAGNUS

(1904, bldz. 536, fig. 8), soms summatie tengevolge heeft.

Bij verandering der wijze van prikkeling echter, nml. door het gebruik van snel opeenvolgende inductielagen, krijgt BAUER geheel andere uitkomsten. Dergelijke prikkels leiden altijd tot summatie, die zich uit òf door een aanmerkelijk hoogere crescente, die ineens recht naar boven verloopt, òf door een 2de contractie, die met een kleine uitbochting boven op den top van de eerste komt.

Ook hier zien we dus, evenals dit bij de geisoleerde lengtespier het geval blijkt te zijn, bij verandering van de sterkte der prikkeling verandering in reactie optreden.

Gaan we thans over tot bespreking van plexusvrije praeparaten.

b. PRAEPARATEN ZONDER PLEXUS.

Normaal gedrag.

Wanneer een op de aangegeven wijze uit de circulaire musculatuur vervaardigd praeparaat in TYRODE-oplossing met het halve Ca-gehalte van 37 à 38° gehangen is, ziet men evenals bij de lengtespier een langzame verslapping intreden, die evenwel hier altijd zonder eenig spoor van spontane beweging verloopt.

Nadat een zeker aantal minuten verstreken is ziet men dan contracties te voorschijn komen, die nu niet zooals bij een plexushoudend praeparaat, direct al een aanmerkelijke grootte hebben, maar meestal zóó minimaal zijn, dat men ze ternauwernood kan bespeuren. Zeer geleidelijk nemen deze bewegingen dan in grootte toe, hetgeen, alweer in tegenstelling met de lengtespier, geschiedt ten koste van de snelheid van het rhythme: dit wordt langzamer. Hebben de contracties hun optimum bereikt, dan blijft dit als regel niet zoo heel lang gehandhaafd; de bewegingen worden kleiner, onregelmatig en houden ten slotte geheel op.

Het aantal minuten dat er verloopt tusschen het oogenblik waarop een praeparaat in een darmvat komt en de eerste contracties, is veel geringer dan voor een plexushoudend praeparaat en ligt voor de meeste gevallen ook tusschen nauwere grenzen.

Hieronder is in een tabel weergegeven hoe voor een 40-tal geheel willekeurig gekozen praeparaten dit tijdsverloop zoo nauwgezet mogelijk is bepaald.

Aantal min. waarna de eerste bewegingen optreden . . .	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	22	23
Aantal praeparaten	2	2	7	7	3	6	4	2	2	1	1	1	1	1

Men ziet, hoe voor deze gevallen de rustperiode wel wisselt van 9 tot 23 minuten, maar dat 27 van de 40 praeparaten bij de hier gevolgde techniek reeds na 11-15 min. hun eerste bewegingen vertoonen. De praeparaten, die pas laat gaan contraheeren, zijn

Fig. 47. Pr. 216. Ringspier kat. Ontwikkeling der contracties. Tyrode ½ Ca. 1 c.m. = 90 sec. 1/1.

doorgaans niet de beste; enkele heb ik ook in Tyrode ½ Ca. wel eens eerder dan na 9 min. rust zien bewegen, iets wat men bij ringspierpraeparaten, die in RINGERsche vloeistof onderzocht worden, bijna als regel kan waarnemen. De rustperiode bedraagt daar meest niet meer dan ± 5 minuten. De manier waarop de contracties aanvangen, is eenigszins verschillend. Soms zijn ze,

Fig. 48. Pr. 146 en 242. Ringspier kat. Ontwikkeling der contracties. Tyrode ½ Ca. Tijd in 10 sec. 1/1.

zooals gezegd, zóó minimaal en ontwikkelen zich zóó geleidelijk, dat men goed moet toekijken om te zien of de hefboom al beweegt; een andere maal beginnen zij ook wel heel klein en nemen dan langzaam en regelmatig in grootte toe, maar dan is toch het allereerste begin door een kleine verheffing gekenmerkt; soms gaat de toename in grootte t.g.v. tonusschommelingen gepaard met een verschijnsel, dat ons aan „knoopen en

buiken" doet denken; dat direct al in het eerste begin flinke contracties optreden komt ook voor, maar alleen als uitzondering bij praeparaten, die meest slecht bruikbaar zijn.

Verschillende der manieren waarop een praeparaat zich in beweging kan zetten vinden hun illustratie in de fig. 47 en 48.

Het type der contracties van een plexusvrij praeparaat wijkt zoo geheel af van dat van een plexushoudend, dat men de curven van deze beide met een enkele oogopslag kan onderscheiden, en wanneer men lengte- en ringspier in werking ziet, dan beweegt bij de eerste het schrijvertje zich traag en met vrij groote tusschenpoozen over lange afstanden van het papier, terwijl het bij de laatste met kleine uitslagen snel op en neer hamert.

De snelheid van het rhythme is in het begin, als de contracties nog betrekkelijk klein zijn, soms zeer groot (b.v. 25 contracties per min.), maar neemt bij de geleidelijke ontwikkeling der bewegingen tot hun volle grootte langzamerhand af. Toch bedraagt ook dan nog bij goede praeparaten het aantal contracties 10 à15 per minuut. Bij minder goede is dit aantal wel geringer; beneden 4 per min. daalt het evenwel zelden, zoodat dus vrij langzaam contraheerende praeparaten uit de ringspier in dit opzicht nog gelijk staan met vrij snelle van de lengtespier.

Ideaal regelmatige contracties komen bij plexusvrije praeparaten niet zoo heel vaak voor en is dit het geval, dan duurt die volkomen regelmaat meestal kort. Meer gewoon is een curve, die wel zoo ongeveer gelijkmatig verloopt, maar waarin toch de contracties vrij sterk wisselen in grootte, de tonus min of meer op en neer gaat, of, zooals reeds vroeger opgemerkt werd, een soms hinderlijke langzame stijging aan den dag legt.

Contraheeren doen evenwel, bij in achtname der noodige voorzorgsmaatregelen, alle plexusvrije praeparaten en hierdoor stellen zij de plexushoudende zelfs in de schaduw.

Het onderscheid tusschen beide soorten van spierstrookjes, vroeger o.a. hierin gelegen, dat de lengtespier spontane bewegingen vertoonde, terwijl ringspierpraeparaten altijd in rust bleven, is, sinds GUNN en UNDERHILL in 1914 voor het eerst ook bij deze laatste praeparaten spontane contracties te zien kregen, verdwenen. Dat die contracties niet afhankelijk zijn van de enkele gangliëncellen van het type van den AUERBACHschen plexus, die bijna als regel nog in elk plexusvrij praeparaat voorkomen, is in het vorige gedeelte dezer verhandeling gebleken (zie o.a. fig. 51); eveneens hebben we daar echter kunnen opmerken, dat door de aanwezigheid van een nerveus syncytium

in elk stukje gladde spier, de vraag of de oorsprong dezer bewegingen in de spier zelve of in dit zenuwnet moet gezocht worden, voorloopig onbeantwoord moet blijven.

Laten we thans zien hoe het met de refractaire periode van een plexusvrij praeparaat gesteld is.

Refractaire periode.

De studie hiervan is om verschillende redenen moeilijker dan die bij de lengtespier. Bijna volkomen gelijkmatige contracties die ook een tijd lang gelijkmatig blijven, zijn bij ringspierpraeparaten zelden; vaak worden zij onder invloed van electrische prikkeling dusdanig verstoord, dat het praeparaat geheel onbruikbaar wordt (fig. 49); bovendien moet een praeparaat, àls het zoo ideaal mogelijk contraheert, natuurlijk juist aan een der apparaten opgehangen zijn die voor electrische prikkeling zijn ingericht; ook de bij de lengtespier vergeleken veel kleinere contracties en het snellere rhythme maken de waarneming niet gemakkelijker.

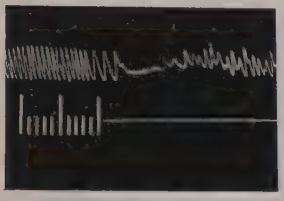


Fig. 49. Pr. 142. Ringspier kat. 12 Volt. Een enkele prikkel verstoort de regelmatige contr. geheel (signaal niet overgegaan). Tyrode ½ Ca. 1 c.m. = gemiddeld 90 sec. $^1/_1$.

Hoewel ik door deze omstandigheden niet alle stadia even uitvoerig als bij de plexushoudende praeparaten heb kunnen nagaan, heeft de studie der hoofdzaken toch tot een vrij vaste uitkomst geleid.

Hoe een praeparaat zich in de rustperiode tegenover *zwakke prikkels* gedraagt, heeft MAGNUS reeds beschreven.

Dit gedrag wijkt in geen enkel opzicht af van dat der lengtespier: op een enkele prikkel ontstaat een contractie waarbij men op geen enkel punt een refractaire periode kan aantoonen; bij herhaalde prikkels komt summatie tot stand; een voortdurende prikkel heeft een karakteristieken tetanus ten gevolge.

Uit fig. 50 blijkt dit zonder meer. Alleen zij hier op de reactie bij 12 gewezen, waar men ziet hoe iedere nieuwe prikkel, juist gegeven op het moment dat de beweging gaat omkeeren, steeds weer een contractie teweegbrengt, die boven op de vorige komt. Bij den 5den prikkel is het praeparaat echter te vermoeid om nog verder te reageeren.

Iets, wat op een refractaire periode gelijkt, ontbreekt ten eenen male.

Maar hoe gedraagt zich nu hiertegenover een spontaan contraheerend plexusvrij praeparaat, dat zich vroeger behalve door ontbreken van spontane bewegingen ook door afwezigheid van rhythmiciteit en refractaire periode van een plexushoudend onderscheidde?

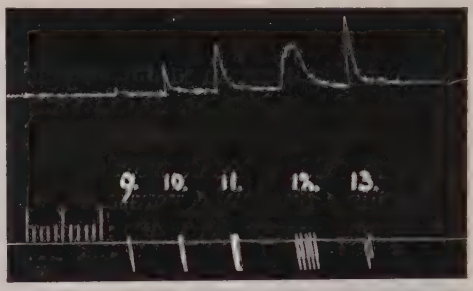


Fig. 50. Pr. 17. Ringspier kat. Rustperiode. 4 Volt. 9. 1 prikkel. 10. 5 prikk. 11. 10 pr. 12. 5 maal 1 pr., de laatste 4 telkens juist op den top (sneller kymografion). 13. 5 sec. voortdurende prikkel. Ringer. 1 c.m. = 90 sec. $^1/_1$.

Het antwoord hierop is spoedig gegeven.

Bij toepassing van zwakkere prikkels (ook hier weer met een galvanischen stroom van 4 Volt) kan men bij de beste plexusvrije praeparaten tijdens het optimum der contracties een refractaire periode aantoonen, die, evenals dit bij de plexushoudende het geval is, meest duurt tot in de laatste helft der decrescente. Een prikkel in de crescente of op den top heeft geen effect; eerst prikkeling in de decrescente veroorzaakt een

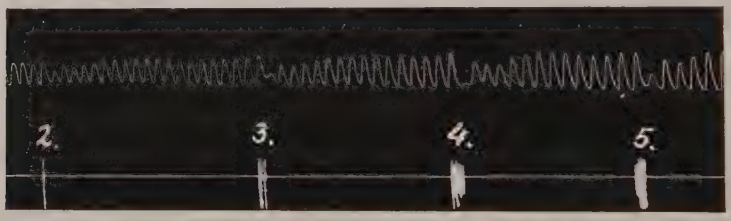


Fig. 51. Pr. 23. Ringspier kat. 4 Volt. 2. 1 pr. in midden cresc. 3. 1ste pr. in midd. cresc., 2de op top, 3de in midden decresc. 4 en 5. onmiddellijk opeenvolgende pr. van den aanvang der spontane contractie af. Ringer. *Dit praeparaat bevatte geen enkele gangliëncel.* 1 c.m. = 90 sec. $^1/_1$.

extracontractie; snel opeenvolgende prikkels leiden niet tot summatie; een voortdurende prikkel heeft thans geen tetanus tengevolge; integendeel, de bewegingen gaan ongehinderd verder, alleen de voetpunten gaan wat omhoog.

Fig. 51, 52 en 53 verduidelijken deze bevindingen. Bij 51, 2, ziet men een enkele prikkel in het midden der crescente zonder duidelijk effect blijven; bij 3 werd eenmaal op deze zelfde

plaats, eenmaal op den top en in het midden der decrescente geprikkeld en eerst de laatste prikkeling werd door een contractie beantwoord; de spontane contracties bij 4 en 5 ont-

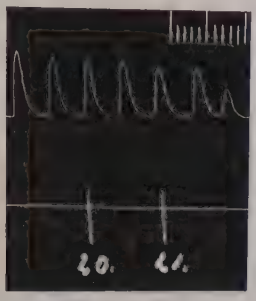


Fig. 52. Pr. 23. Ringspier kat. Later stadium van hetzelfde praeparaat als fig. 51. 4 Volt. 1 pr. in midden crescente. 1 pr. op top. Ringer. 1 c.m. = 90 sec. 1/1.

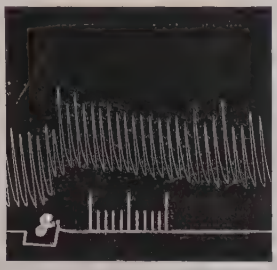


Fig. 53. Pr. 138. Ringspier kat. 4 Volt. 40 sec. voortdurende pr. Tyrode ½ Ca. 1 c.m. = 90 sec. 1/1.

vingen een aantal snel opeenvolgende prikkels die geen summatie teweegbrengen.

Het lijkt of de prikkels bij 2 en 3, waar het praparaat z'n optimum van beweging blijkbaar nog niet heeft bereikt, misschien een zeer geringe summatie ten gevolge hebben; bij 4 en 5 is dit niet meer het geval, daar aan deze contracties andere, zeker even groote voorafgaan. Fig. 52 afkomstig van een wat later stadium van hetzelfde praeparaat laat zien, hoe een enkele prikkel in de crescente (20) en een op den top (21) bij volledig ontwikkelde contracties zeker zonder effect blijven, terwijl fig. 53 demonstreert hoe sluiting van den stroom bij een ander praeparaat, wel verre van een tetanus te voorschijn te

Fig. 54. Pr. 23. Ringspier kat. 4 Volt. 1. 1 prikkel. 2. 3 opeenvolg. pr. 3. 10 sec. voortdurende prikkel. Ringer. 1 c.m. = 90 sec. 1/1.

roepen, op de hoogte en het rhythme der contracties in het geheel geen invloed uitoefent, slechts de voetpunten wat doet stijgen.

Uitzonderingen op dezen regel zijn gemakkelijker te vinden dan bij de lengtespier. Plexusvrije praeparaten houden niet zoo vast aan hun refractaire periode als dit met plexushoudende meest het geval is.

Afbeelding 54, waar we weliswaar met een zwak, maar toch regelmatig contraheerend praeparaat uit de ringspier te doen hebben, vormt wel een volkomen tegenstelling met de vorige figuren. Herhaalde prikkeling (2) brengt een duidelijke summatie tot stand en het effect van een voortdurenden prikkel

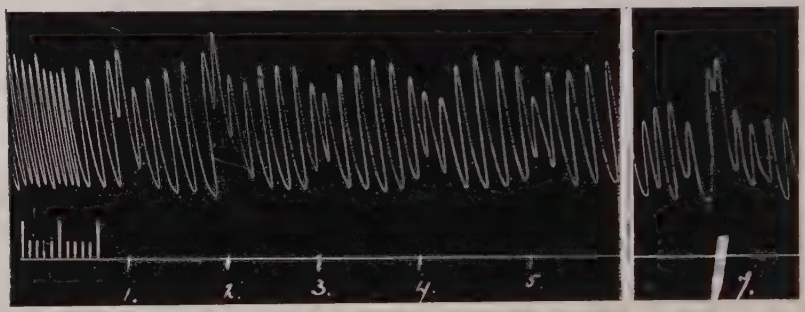


Fig. 55. Pr. 142. Ringspier kat. 12 Volt. 1. 1 pr. in midd. cresc. 2. 1 pr. op top. 3. 1 pr. in mid. decresc. 4. in laatste 3de deel decresc. 5. aan voetpunt. 6. 5 pr. in crescente. Begin curve 1 c.m. = 90 sec., dan 2½ maal sneller. Tyrode ½ Ca. $^1/_1$.

verschilt alleen hierdoor van den tetanus, dat in het laatste deel der verslapping de vroegere rhythmische bewegingen weer optreden.

Ook in het laatste gedeelte der rustperiode, onmiddellijk voorafgaande aan de spontane bewegingen, gedraagt een plexusvrij praeparaat zich geheel als in fig. 50 weergegeven. Kan men bij de lengtespier in dit stadium t.o.v. zwakkere prikkels meestal een refractaire periode waarnemen, bij de ringspier is dit niet het geval.

Gaat men bij praeparaten zonder plexus *sterke prikkels* toepassen (bij verder geheel ongewijzigde omstandigheden een stroom van 12 Volt) dan ziet men dezelfde verschijnselen optreden, die we ook reeds bij plexushoudende praeparaten zagen.

Een enkele prikkel in de crescente of op het hoogtepunt der contractie (fig. 55, 1 en 2) veroorzaakt een extracontractie in

de decrescente, waarna ook hier weer een of twee snellere contracties volgen; herhaalde prikkels in de crescente brengen

Fig. 56. Pr. 142. Ringspier kat. Zelfde praeparaat als fig. 55, wat later. 12 Volt. 15 sec. voortdurende pr. Tyrode ½ Ca. 1 c.m. = 90 sec. 1/1.

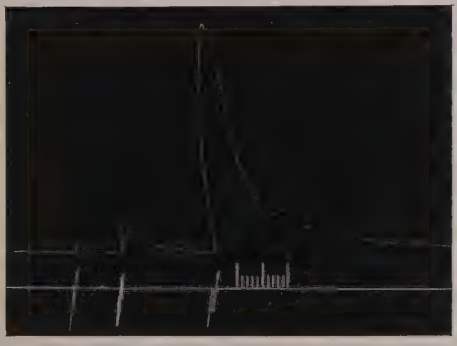


Fig. 57. Pr. 123. Ringspier kat. Juist voor 't begin van minimale contracties. 8 Volt. Prikkeling respect. 1 maal, 5 maal en 10 sec. Tyrode ½ Ca. 1 c.m. = 90 sec. Verkl. ½.

summatie teweeg (fig. 55, 7); op een voortdurenden prikkel (fig. 56) antwoordt de spier met een tetanische contractie, waarna de verslapping echter weer onder regelmatige bewegingen tot stand komt.

Fig. 57 laat zien hoe een praeparaat, juist vóór den aanvang

van spontane contracties, op de verschillende wijzen van prikkeling (hier met een stroom van 8 Volt) precies reageert als in het begin der rustperiode, terwijl na het optreden der bewegingen, in een wat minder fraaie curve als bij fig. 55, hetzelfde praeparaat zich volkomen gedroeg als daar aangegeven.

We komen dus tot de *conclusie* dat *praeparaten zonder plexus* in alle stadia der rustperiode een refractaire periode missen. Of men zwakke of sterke prikkels toepast, altijd ziet men superpositie en tetanus optreden.

Hebben de spontane bewegingen zich vol ontwikkelt, dan kan men tijdens het optimum der contracties van de beste praeparaten na zwakkere prikkels een refractaire periode waarnemen, die duurt tot in het 2de derde deel of de laatste helft der decrescente. Meer dan dit bij plexushoudende praeparaten het geval is, komen bij plexusvrije uitzonderingen op dezen regel voor, in dien zin, dat meest bij minder goede praeparaten ook tijdens spontane contracties een neiging tot superpositie en tetanus valt op te merken.

Sterke prikkels in de crescente of op den top worden door een extracontractie in de decrescente gevolgd; snel opeenvolgende prikkels brengen superpositie teweeg; een voortdurende prikkel wordt eveneens beantwoord door een contractie, die een normale verre in grootte overtreft, waarna de verslapping van de spier onder rhythmische bewegingen van het praeparaat tot stand komt.

Uitgezonderd dat de refractaire periode bij een plexushoudend praeparaat sterker uitgesproken blijkt dan bij een zonder plexus, gedragen beide soorten van praeparaten zich dus ten opzichte van zwakke en sterke prikkels volkomen analoog. Bij beiden vinden we een refractaire periode, die men door verandering der sterkte en wijze van prikkeling kan doen verdwijnen; een refractaire periode, die dus relatief kan genoemd worden.

Hier zij nog opgemerkt, dat ik noch bij de lengtespier, noch bij de ringspier ooit na een kunstmatig teweeggebrachte extracontractie een compensatorische pauze heb kunnen waarnemen. Wel ziet men dat een praeparaat soms na prikkeling eenigen tijd noodig heeft om zich tot z'n vorigen toestand te herstellen en dat gedurende dezen tijd de contracties wel eens wat kleiner en onregelmatig in volgorde uitvallen, iets wat op een uitgesproken compensatorische pauze gelijkt, heb ik nooit gezien.

Uit de hierboven beschreven proeven moeten we dus tot de slotsom komen dat het verschil tusschen plexushoudende en plexusvrije praeparaten, ook wat betreft de refractaire periode, wegvalt.

Spontane beweging, rhythmiciteit en refractaire periode zijn geen eigenschappen meer die alleen het eigendom vormen van praeparaten die hun Auerbachschen plexus nog bezitten, maar moeten ook aan praeparaten zonder plexus worden toegekend.

Of nu deze soort praeparaten, in geen enkel opzicht meer verschillen of dat er misschien in hun reactie op vergiften nog eenig onderscheid valt op te merken, zullen we in het volgend hoofdstuk zien.

HOOFDSTUK VII.

GEDRAG VAN PLEXUSHOUDENDE EN PLEXUSVRIJE PRAEPARATEN T.O.V. VERSCHILLENDE VERGIFTEN.

Mocht iemand verwachten, dat de studie van praeparaten mèt en zonder Auerbachschen plexus waardevolle gegevens zou kunnen verschaffen voor het juiste aangrijpingspunt van vergiften aan den darm, dan zal hij in deze verwachting teleurgesteld worden, daar beide soorten van praeparaten op alle onderzochte vergiften op een of andere wijze reageeren. Geen enkel der toegepaste pharmaca dat z'n geheele werking alleen op plexushoudende en niet op plexusvrije praeparaten ontvouwt of omgekeerd.

Vervalt hiermede in het algemeen direct al de mogelijkheid om uit te maken of een vergift alleen perifeer van den Auerbachschen plexus aangrijpt of ook nog op dezen plexus zelf eenigen invloed uitoefent, geheel uitgesloten is het natuurlijk, bij de hier gevolgde werkwijze, de vraag op te lossen of genoemde perifere werking ergens in het in de musculatuur gelegen zenuwapparaat (zenuwstam, -net of -eindigingen) of in de gladde spier zelve moet gelocaliseerd worden.

Kan de werking van vergiften op zichzelf ons niet behulpzaam zijn bij het zoeken naar een antwoord op de vraag, waar de spontane bewegingen van de plexusvrije praeparaten hun oorsprong vinden, evenmin kunnen antagonistische proeven uitkomst geven, daar een vergift, b.v. atropine, heel goed antagonistisch kan werken op plaatsen, waar het z'n normale aangrijpingspunt niet heeft.

Bij de veelzijdigheid in werking die vergiften kunnen hebben, moet men m.i. ook niet al te veel trachten, misschien terwille van een bepaald schema en om ons voorstellingsvermogen te hulp te komen, aan elk vergift een scherp omschreven plaats aan te wijzen, waar het mag aangrijpen en waarbuiten het volkomen inactief moet blijven.

Zal er dus op enkele uitzonderingen na over het aangrijpingspunt der onderzochte stoffen niet zoo heel veel te zeggen wezen, in andere opzichten heeft dit gedeelte van het onderzoek toch wel interessante feiten aan het licht gebracht.

Merkwaardig is het vooreerst te zien hoe van plexusvrije praeparaten het eene op een zekere dosis van een vergift goed reageert, het andere op dezelfde of een andere hoeveelheid van hetzelfde vergift in het geheel niet. Deze onregelmatige werking is eigenlijk het meest regelmatige verschijnsel, dat men in de reactie van praeparaten zonder plexus kan waarnemen en waar het al of niet reageeren onafhankelijk blijkt te zijn van het al of niet aanwezig zijn in de spierstrookjes van gangliëncellen van het type van den Auerbachschen plexus, moeten er hier nog onbekende factoren in het spel zijn.

Ook plexushoudende praeparaten zijn wel individueel verschillend gevoelig voor een of ander vergift, maar dit uit zich alleen, doordat bij het eene praeparaat een bepaalde reactie door een kleinere dosis tot stand komt dan bij het andere; niet door het soms of dikwijls geheel uitblijven van eenige reactie.

Een verschil dat al spoedig opvalt tusschen praeparaten mèt en zonder plexus is verder, dat de laatste veel minder gevoelig zijn tegenover vergiften, zoodat men hier bij verschillende dezer stoffen, om eenig effect te verkrijgen, doses moet geven, die wel duizend of meer maal zoo groot zijn als die, waarbij de lengtespier reeds een sterke reactie te zien geeft.

Ook heb ik nooit bij plexusvrije praeparaten, als resultaat der prikkelende werking van een vergift, een toename van de frequentie der bewegingen kunnen waarnemen, iets wat bij plexushoudende bijna regel is.

Op de beteekenis van al deze bevindingen zullen we nog op verschillende plaatsen terugkomen.

Besproken wordt de werking van: atropine, pilocarpine, physostigmine, choline, acetylcholine, muscarine, histamine, nicotine, strophantine, adrenaline en bariumchloride.

Beginnen we met atropine, daar de kennis van de werking van dit vergift bij verschillende andere van dienst kan zijn.

1. ATROPINE (Atropinum sulfuricum Merck).

Sinds WEILAND (1912) ontdekte dat de geisoleerde maag, dunne en dikke darm van verschillende dieren in water en zoutoplossingen een stof afscheiden, die de bewegingen van den

darm prikkelt, — een prikkeling, welke op die van pilocarpine gelijkt en evenals deze door kleine doses atropine antagonistisch kan worden opgeheven, en LE HEUX (1918) deze substantie, voor het grootste gedeelte althans, als choline wist te identificeeren, is er meer eenheid gekomen in de tot dien tijd zoo uiteenloopende uitkomsten, waartoe de onderzoekingen over de werking van atropine op den overlevenden dunnen darm leidden.

LE HEUX toch kon aantoonen dat de grondwerking van middelmatige doses atropine op den darm een prikkelende is. De remming door kleine of ook middelmatige doses teweeggebracht, berust op de antagonistische werking tegenover het in den darm in kleiner of grooter hoeveelheid aanwezige choline.

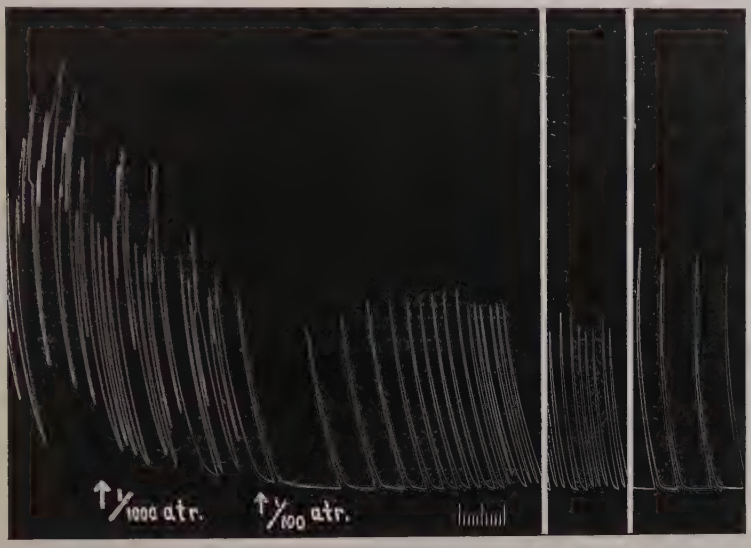
Naast den invloed van atropine en vele andere vergiften op de bewegingen van den geheelen dunnen darm heeft MAGNUS ook die op plexushoudende en plexusvrije praeparaten bestudeerd, terwijl GASSER de reactie van spontaan contraheerende praeparaten zonder plexus op een reeks van stoffen heeft nagegaan. Wat betreft de werking van verschillende doses atropine op lengtespierpraeparaten, heeft MAGNUS hierbij versnelling van rhythme, toename van den tonus en ten slotte verlamming kunnen waarnemen. Praeparaten uit de ringspier daarentegen reageerden nooit met prikkeling; het eenige wat bij dezen met zekerheid was vast te stellen, bestond in een verlaging van den tonus, wanneer die vooraf door pilocarpine en dergelijke stoffen was verhoogd. GASSER vindt dat de rhythmische bewegingen van strookjes circulaire musculatuur altijd wel eenigszins onderdrukt worden door atropine en neemt eveneens een duidelijk effect waar na kunstmatige tonusverhooging b.v. t.g.v. acetylcholine.

Bij *plexushoudende praeparaten* heb ik persoonlijk na middelmatige doses (5—25 mgr. op 75 cc. vloeistof) altijd een prikkelende werking waargenomen, die zich uit door een versneld rhythme, toename van den tonus meest met kleinere contracties of een combinatie dezer verschijnselen. Groote doses (50 à 100 mgr.) worden gevolgd door sterke tonusstijging, gepaard met kleiner wordende bewegingen, die ten slotte geheel ophouden.

Daar het onderzoek van MAGNUS over de werking van vergiften op plexushoudende praeparaten rijk is geillustreerd, mogen hier, behalve bij de bespreking van choline en acetylcholine, in het algemeen afbeeldingen van plexushoudende praeparaten achterwege blijven, daar de door mij verkregen uitkomsten geheel met die van MAGNUS overeenstemmen. Slechts de toegediende doses zijn thans kleiner geweest.

Een remmende werking van kleine doses atropine, zooals die op den geheelen darm bijna altijd voorkomt, heb ik waarschijnlijk slechts tweemaal op 27 praeparaten kunnen waarnemen. Naar alle waarschijnlijkheid, daar gelijksoortige veranderingen in de wijze van contraheeren ook wel eens normaal voorkomen en twee positieve uitkomsten nog geen recht geven om met absolute zekerheid te spreken.

Toch is de door een plotseling fraaie regulariseering gevolgde tijdelijke remming van een onregelmatig contraheerend praeparaat (fig. 58) zóó uitgesproken, dat we deze wel bijna met



a b c

Fig. 58. Pr. 49. Lengtespier. Ringer. Remming en regulariseering door $^1/_{100}$ mgr. atropine (concentr. 1 : 7.5 millioen). b en c gedeelten der curve na respect. 50 en 90 min. 1 c.m. = 75 sec. Verkl. $^3/_5$.

zekerheid aan de toegediende 1/100 mgr. atropine moeten toeschrijven. Hoe langen tijd de bewegingen bijna volkomen regelmatig voortgaan, blijkt uit de gedeelten b en c der curve, die de contracties resp. na 50 min. en 1½ uur weergeven. Of de remmende werking nu op rekening moet geschreven worden van de wel heel minimale hoeveelheid choline, die de hier gebezigde praeparaten zouden kunnen bevatten of op die van andere onbekende omstandigheden, is moeilijk te zeggen.

Bij proeven met lengtespierstrooken die niet, zooals met het praeparaat van afb. 58 het geval was, eerst uitgewasschen wer-

den, en pas na 20 min. in warme RINGERsche oplossing kwamen, maar onmiddellijk na het praepareeren in de kat in het darmvat in vloeistof van 37° werden gebracht (waardoor het uittreden van choline in een andere dan voor het registreeren der contracties gebruikte oplossing wordt voorkomen), heb ik bij kleine doses (1/1000 à 1/100 mgr.) en evenmin bij grootere ooit meer een remming zien optreden, zoodat het onbeslist moet blijven of een lengtespierpraeparaat onder mijne proefvoorwaarden een werkzame hoeveelheid choline bevat of niet.

Een remmende werking van kleine doses atropine kan men daarentegen regelmatig waarnemen, als men deze pas laat inwerken, nadat men een spontaan contraheerend praeparaat eerst geprikkeld heeft door toevoeging van een hoeveelheid extract van een anderen kattedarm.

Volgens WEILAND en LE HEUX bereidt men op eenvoudige wijze een dergelijk extract aldus:

> Men doodt een kat, neemt den dunnen darm eruit, spuit dezen tweemaal met RINGER van 38° door, spoelt het geheel nog eens af en hangt den darm zóó in ongeveer 100 cc. RINGERsche vloeistof, dat de beide dichtgebonden uiteinden er nog juist boven uitsteken. Na een uur schenkt men de opalesceerende vloeistof af, filtreert ze en dampt in. Het residu extraheert men met absoluten alcohol, filtreert weer, dampt weer af, en neemt het residu op in enkele cc. (ik nam hiervoor 3 cc.) aqua dest. of RINGER.

Brengt men van dit extract ¼ of ½ cc. (dat is dus $^1/_{12}$ of $^1/_6$ gedeelte van de totale uit één darm verkregen hoeveelheid) bij een spontaan bewegend praeparaat, dan ziet men een prikkelende werking optreden. Deze berust naar wij zagen in hoofdzaak op het in dit extract aanwezige choline en wordt antagonistisch opgeheven door toevoeging van een kleine dosis atropine. Uit fig. 59 blijkt dit op duidelijke wijze.

Op deze antagonistische werking van atropine zullen we bij verschillende gedeelten van dit hoofdstuk nog even terug moeten komen.

Hebben we dus als hoofdwerking van atropine op plexushoudende praeparaten prikkeling leeren kennen, bij *praeparaten zònder plexus* is dit geheel anders.

Daar heb ik op 18 praeparaten, na geen enkele dosis ooit iets van een stimuleerenden invloed kunnen waarnemen. Integendeel, toediening van niet al te kleine doses atropine heeft altijd na korter of langer tijd een slechter worden der contracties ten gevolge, hoewel er een sterk verschil in de gevoeligheid der praeparaten valt op te merken.

Uit fig. 60 ziet men hoe $^1/_{100}$ en $^1/_{10}$ mgr. (altijd op 75 cc. vloeistof) geen merkbare werking hebben. Na 1 mgr. worden de contracties kleiner en minder frequent, na 10 mgr. slechter; 20 mgr. verlamt het praeparaat bijna direct. Bij de curve van afb. 61 nemen de grootte en frequentie der contracties pas af na 10 mgr.; verlamming treedt eerst langzamerhand in. Dit is tevens het eenige plexusvrije praeparaat, waarbij ik een regulariseering na atropine heb waargenomen. De afgeplatte toppen der contracties zijn hier niet veroorzaakt door blijven steken der hefboom, maar door een heel zwakke tweede contractie, die, naar uit het verdere verloop der curve blijkt, juist op het hoogtepunt of even erna tot stand komt.

Fig. 59. Pr. 77. Lengtespier. Ringer. $^1/_4$ cc. darmextract ($^1/_{12}$ van de totale uit één kattedarm verkregen hoeveelheid). Antagonistische werking van $^2/_{1000}$ mgr. atropine (2 : 75 millioen). 1 c.m. = 75 sec. Verkl. ½.

Zooals gezegd, *een prikkelende werking van atropine heb ik na geen enkele dosis gezien* en hoewel het bij de grilligheid in reactie die plexusvrije praeparaten kenmerkt, niet geheel onmogelijk is, dat dit aan het toeval moet geweten worden, is het toch, daar de bevindingen van MAGNUS en GASSER hiermede geheel overeenstemmen, niet waarschijnlijk.

In atropine hebben we dus een vergift dat zich in een zijner werkingen tegenover een plexushoudend praeparaat anders gedraagt dan t.o.v. een plexusvrij, en we zijn daardoor voorloopig gerechtigd den *Auerbachschen plexus* als *aangrijpingspunt voor den prikkelenden invloed van atropine* te beschouwen.

Waar nu bij lengtespierpraeparaten deze stimuleerende werking zich o.a. hierin uit, dat de spontane contracties, die, blijbkaar t.o.v. een verminderde prikkelvorming in den door

het praepareeren beschadigden Auerbachschen plexus, gewoonlijk met tusschenpoozen tot stand komen, na toevoeging van een middelmatige dosis atropine elkander snel opvolgen, mogen we hieruit, naar ook MAGNUS reeds opmerkte, naar alle waarschijnlijkheid afleiden, dat onder invloed van atropine de gedeeltelijk verstoorde prikkelvorming in den plexus van Auerbach wordt versterkt, zoodat dàn een lengtespierpraeparaat zich weer op dezelfde wijze gaat bewegen als dat met deze spierlaag bij een intacten darm het geval is.

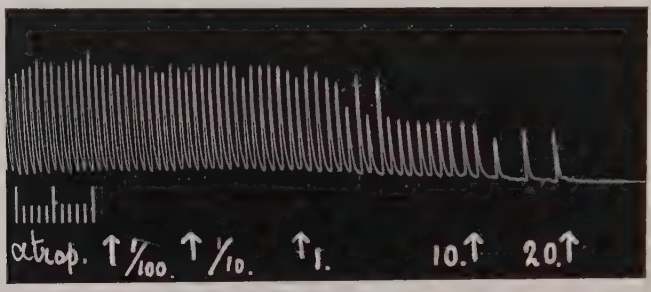


Fig. 60. Pr. 236. Ringspier. Tyrode ½ Ca. $^1/_{100}$ en $^1/_{10}$ mgr. atropine blijven zonder werking, 1 en 10 mgr. maken het praeparaat slechter, 20 mgr. verlamt het. 1 c.m. = 90 sec. $^1/_1$.

Fig. 61. Pr. 216. Ringspier. Tyrode ½ Ca. $^1/_{100}$ mgr. atropine heeft geen werking, $^1/_{10}$ mgr. regulariseert de contracties, 1 mgr. blijft zonder invloed, 2 maal 10 mgr. maken het praeparaat langzaam slechter. 1 c.m. = 90 sec. Verkl. ½.

2. PILOCARPINE (Pilocarpinum hydrochloricum).

In tegenstelling met atropine, in overeenstemming echter met andere vergiften, is de prikkelende werking van pilocarpine er een, die zich zoowel bij plexushoudende als plexusvrije praeparaten doet gelden.

Gaan we eerst de prikkelingsverschijnselen bij *praeparaten met een plexus* na, dan zien we ook hier weer versnelling van rhythme, vergrooting der contracties en verhooging van den tonus optreden. Na welke dosis deze werkingen zullen volgen

is vooruit in het geheel niet te voorspellen, daar men — en dit is bij alle verder nog te behandelen vergiften eveneens het geval — een sterk verschil in de individueele gevoeligheid der praeparaten kan waarnemen.

Is een praeparaat gevoelig, dan ziet men reeds na $^1/_{1000}$ mgr. pilocarpine (op 75 cc. vloeistof — een concentratie dus van 1:75 millioen) een grenswerking optreden, die blijkt uit een meer of minder duidelijke toename van de frequentie der bewegingen, al of niet gepaard met een lichte vergrooting der contracties. Is het ongevoelig, dan treedt eenzelfde reactie pas op na b.v. $^1/_{10}$ mgr. en op gelijke wijze ziet men sommige praeparaten al op $^1/_{100}$ mgr. pilocarpine met een tonustoename reageeren, die nog sterker is dan degene door een heele mgr. bij een ander praeparaat teweeggebracht. Door atropine kan men de pilocarpinewerking gemakkelijk antagonistisch opheffen.

Waar bij atropine de gelegenheid ontbrak de prikkelende werking op *plexusvrije praeparaten* te bestudeeren, om de eenvoudige reden, dat deze nooit gevonden werd, stelt pilocarpine ons in staat aan dezen stimuleerenden invloed onze volle aandacht te wijden. Verschillende eigenaardigheden doen zich hierbij voor.

Vooreerst zien we dat sommige praeparaten na een of andere dosis pilocarpine een fraaie reactie vertoonen, terwijl andere door eenzelfde of wisselende hoeveelheid totaal niet beinvloed worden.

Deze sterke grilligheid in reactie, die we nog dikwijls zullen tegenkomen, is een van de meest karakteristieke en ook meest hinderlijke verschijnselen, die zich bij de studie van praeparaten zonder plexus voordoet en dit uitblijven van prikkelingssymptomen bij een groot aantal spierstrookjes prikkelt onszelf des te meer, daar het niet gelukt hiervoor een verklaring te vinden.

Mocht men denken, dat het al of niet reageeren misschien in eenigerlei verband staat met het al of niet aanwezig zijn van enkele of meer gangliëncellen van het type van den Auerbachschen plexus, die dikwijls nog in praeparaten uit de circulaire musculatuur kunnen voorkomen, dan wordt aan deze veronderstelling den grond onder de voeten weggenomen door het feit, dat noch GASSER, noch ikzelf iets van een dergelijke samenhang tusschen gangliëncellen en reactie hebben kunnen vinden. Verschillende praeparaten, die bij onderzoek van diverse vergiften

hadden dienst gedaan, zijn op de in hoofdstuk I vermelde wijze gefixeerd, in series gesneden en nauwkeurig op de aanwezigheid van gangliëncellen onderzocht. Hierbij is gebleken, dat praepa-

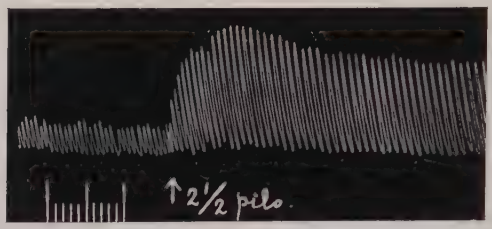


Fig. 62. Pr. 139. Ringspier. Tyrode ½ Ca. Prikkelende werking van 2½ mgr. pilocarpine (1 : 30.000). *Dit praeparaat bevatte geen enkele typische gangliëncel.* 1 c.m. = 90 sec. 1/1.

raten, die geen enkele dezer cellen bevatten nu eens wèl, dan weer niet op een vergift reageeren, terwijl zich hetzelfde geval voordoet bij praeparaten waarin men wel enkele of meer gangliëncellen kan aantreffen. Om eenige voorbeelden te noemen:

GASSER onderzocht 3 spierstrookjes (1926, fig. 7, pg. 406),

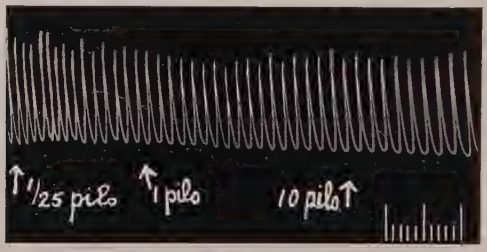


Fig. 63. Pr. 138. Ringspier. Tyrode ½ Ca. 1/25, 1 en 10 mgr. pilocarpine blijven geheel zonder werking. *Dit praeparaat bevatte 2 gangliëncellen.* 1 c.m. = 90 sec. 1/1.

waarvan er twee gangliëncellenvrij waren. Het eene reageerde op acetylcholine, het andere niet. Het 3de bevatte 2 cellen en gaf geen reactie te zien. De curve van fig. 8 in de publicatie van prof. GASSER, voor wien ik het bijbehoorende praeparaat kon onderzoeken, laat een sterke reactie op acetylcholine zien bij geheel ontbreken van gangliëncellen. Bij het praeparaat van fig. 62 vond ik evenmin de genoemde nerveuse elementen en

toch een fraaie reactie op 2½ mgr. pilocarpine, terwijl curve 63, afkomstig van een spierstrookje, dat 2 gangliëncellen bevatte, geen enkele reactie vertoonde op eenige dosis pilocarpine.

Naar men ziet, er is geen waarneembaar verband tusschen reactie en aanwezigheid van gangliëncellen. Waarom sommige praeparaten dan wèl, andere in het geheel niet op toediening van een vergift reageeren? Op deze vraag moet ik evenals GASSER het antwoord schuldig blijven.

De tweede eigenaardigheid, die in de reactie van plexusvrije praeparaten tegenover pilocarpine en verscheidene andere vergiften valt op te merken is deze, dat, wanneer een praeparaat reageert, het dit eerst doet op een dosis, die veel grooter is dan die, welke voor het verkrijgen van een reactie bij de lengtespier noodig is.

Was hier soms reeds $^1/_{1000}$ mgr. pilocarpine voldoende, — de geringste hoeveelheid waarmee ik een plexusvrij praeparaat kon prikkelen, bedroeg 1 mgr., een dosis, die 1000 maal zoo groot is. Op 24 praeparaten zag ik maar 5 maal een duidelijk stimuleerende werking in doses varieerende van 1 tot 10 mgr., terwijl er 3 een twijfelachtig effect vertoonden. De overige praeparaten werden door de genoemde hoeveelheden òf in het geheel niet beinvloed, òf de contracties werden slechter, iets wat na grootere doses, 25 à 50 mgr. als regel het geval is.

Men kan er moeilijk aan ontkomen de zoo geringe gevoeligheid van ringspierpraeparaten toe te schrijven aan het ontbreken van den plexus van Auerbach. Volkomen zeker is men bij deze veronderstelling evenwel niet, daar het onmogelijk is tegenover een plexusvrij praeparaat uit de circulaire musculatuur een plexusvrij lengtespierapparaat te stellen.

Dit laat zich uit den darm niet vervaardigen [1]), evenmin als een praeparaat uit de ringspier, dat alleen maar een intacten Auerbachschen plexus en geen lengtespierlaag meer bevat. Vergelijking is wèl mogelijk met de gevoeligheid tegenover pilocarpine van de ringspier, geregistreerd aan een intact darmstuk. Waar ook hier reeds bij $^1/_{100}$ mgr. eenige reactie optreedt, is het niet te gewaagd het zoo sterke verschil in gevoeligheid van lengte- en ringspierpraeparaten op rekening van den Auerbachschen plexus te schrijven. Het zou althans wel heel merkwaardig wezen wanneer de elementen, die de lengtemusculatuur

---

[1]) Bij de maag gelukt dit wel. Zie SICK en TEDESKO Deutsch. Arch. f. Klin. Mediz. Bd. 92. 1907.

als zoodanig samenstellen, zóó sterk in eigenschappen verschilden van degenen, die de ringspier vormen, dat eerstgenoemde 100 à 1000 maal sterker door vergiften beinvloed zouden worden dan de laatste. Dat het verschil in vloeistof waarin beide soorten van praeparaten opgehangen werden (bij de plexushoudende RINGER, bij de plexusvrije TYRODE ½ Ca.) door onderscheid in reactie en samenstelling, eenige beteekenis voor de gevoeligheid zou hebben blijkt niet, daar, zooals met het vrij regelmatig werkende acetylcholine gemakkelijk is te controleeren (zie aldaar), een praeparaat zonder plexus in RINGER op geen kleinere dosis van dit vergift reageert dan in TYRODE met het halve Ca-gehalte het geval is.

Met deze veel geringere gevoeligheid en de wisselvalligheid in reactie is het aantal eigenaardige verschijnselen, dat zich bij plexusvrije praeparaten voordoet nog niet uitgeput. Beschouwt men het resultaat der prikkelende werking van pilocarpine of verscheidene der nog te bespreken vergiften nader, dan ziet men dat deze bestaat in vergrooting der contracties, al of niet gepaard met een meer of minder uitgesproken verhooging van den tonus (fig. 62, 64, 73 en andere). Toename van de frequentie der bewegingen zooals die bij plexushoudende praeparaten bijna regelmatig en meest als eerste blijk van reactie verschijnt, blijft hier niet alleen altijd uit, maar men moet al heel tevreden wezen als de snelheid van het rhythme na de prikkeling dezelfde blijft als van te voren, daar in zeer vele gevallen een verlangzaming valt op te merken.

Men vraagt zich onwillekeurig af waarom prikkeling hier geen versnelling van rhythme tengevolge heeft en bij de lengtespier wel.

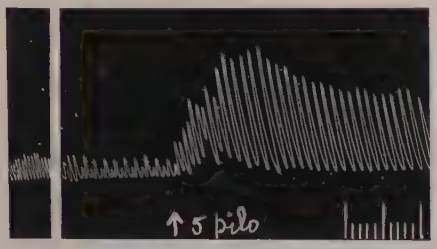
Men zou kunnen denken, dat een plexusvrij praeparaat zich al zóó snel contraheert als overeenkomt met z'n refractaire periode, m.a.w. dat de eene contractie de andere onmiddellijk volgt op het oogenblik, dat de spier niet meer refractair is, zoodat geen enkele prikkel, die de refractaire periode onveranderd laat, in welke phase der beweging ook, gelegenheid krijgt een contractie te voorschijn te roepen, die vroeger komt dan dit met de eerstvolgende spontane het geval is.

Brengen we ons de resultaten van electrische prikkeling van praeparaten zonder plexus in herinnering, dan hebben we gezien, dat een voortdurende zwakkere prikkel geen anderen invloed op de contracties heeft dan een lichte stijging der voetpunten.

Ook hier geen spoor van een sneller rhythme, waarschijnlijk dus omdat zulke praeparaten in verband met hun refractaire periode hun maximum van snelheid al hebben bereikt.

MAGNUS maakt ook reeds melding van lengtespierpraeparaten, die zóó snel opeenvolgende contracties vertoonen, dat een voortdurende prikkel niet in staat is het rhythme op te voeren (1904, pg. 535, fig. 7).

De meeste dezer praeparaten trekken zich evenwel met tusschenpoozen samen en hierbij kan men door electrische prikkeling het rhythme versnellen (fig. 38, nos. 33-37), hoewel ook dàn de refractaire periode een bepaalde grens stelt aan de frequentie der contracties; zoo worden bij fig. 38, 39 van 4 prikkels er maar twee beantwoord.



a b

Fig. 64. Pr. 139. Ringspier. Tyrode ½ Ca. Effect van 5 mgr. pilocarpine (concentr. 1 : 15.000). Geen versnelling van rhythme, hoewel het praeparaat, naar uit een vroeger stadium (a) blijkt, frequenter kan contraheeren. 1 c.m. = 90 sec. 1/1.

Bij optimaal contraheerende plexusvrije praeparaten moet zoo misschien in de refractaire periode de oorzaak gezocht worden waarom een door vergiften te voorschijn geroepen prikkeling zich nooit uit door versnelling van rhythme, — althans, wanneer deze vergiften (wat niet is nagegaan) de refractaire periode niet verkorten.

Daarmee zou echter nog niet verklaard zijn waarom toediening van een of ander vergift de frequentie der bewegingen ook nooit verhoogt van slecht contraheerende praeparaten of van praeparaten, die, naar uit een vroeger gedeelte der curve blijkt, zich op het oogenblik van toediening van het vergift zeker niet zoo frequent samentrekken als dit wel mogelijk is (fig. 64 en 73).

Juist bij zulk soort praeparaten kan men bij de lengtespier door b.v. een dosis pilocarpine of acetylcholine een frappante versnelling van het rhythme verkrijgen, bij plexusvrije evenwel niet.

Naast de refractaire periode moet er dus wel nog een andere factor zijn, die het rhythme beheerscht en waar zullen we deze elders zoeken dan in den Auerbachschen plexus?

We komen zoo tot de opvatting, dat deze plexus in zekere mate het vermogen bezit de rhythmische spiercontracties te reguleeren, althans te versnellen.

Eveneens op rekening van den Auerbachschen plexus moeten we schrijven de zooveel grootere gevoeligheid, die lengtespierpraeparaten tegenover pilocarpine en vele andere nog te bespreken vergiften bezitten.

Tevens hebben we in pilocarpine een vergift leeren kennen, dat in tegenstelling met atropine ook perifeer van den plexus myentericus prikkelend werkt. Waar dit aangrijpingspunt precies gelegen is kan men door middel van deze proeven niet uitmaken.

3. PHYSOSTIGMINE (Physostigminum salicylicum).

Na de uitvoerige bespreking van atropine en pilocarpine kan die der meeste thans volgende vergiften kort zijn.

Bij 18 *lengtespierpraeparaten* heb ik de werking van physostigmine niet zoo sterk gevonden als die van pilocarpine. De kleinste doses, die een waarneembare reactie gaven, varieerden van $^1/_{500}$ tot $^1/_{200}$ mgr. Ook prikkelt physostigmine niet zoo oogenblikkelijk als laatstgenoemd vergift, maar treden de hierdoor veroorzaakte prikkelingsverschijnselen, bestaande in versnelling van rhythme en toename van den tonus eerst langzamerhand aan den dag.

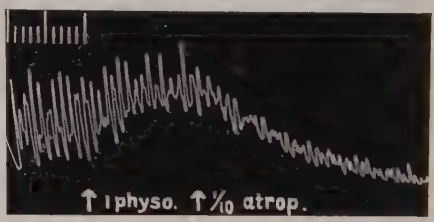


Fig. 65. Pr. 241. Ringspier. Tyrode ½ Ca. Prikkelende werking van 1 mgr. physostigmine (1 : 75.000), weer opgeheven door $^1/_{10}$ mgr. atropine. 1 c.m. = 90 sec. $^1/_1$.

In tegenstelling met hetgeen men zou verwachten na de sterk prikkelende werking van physostigmine, die MAGNUS ook bij *plexusvrije praeparaten* vond, kon ik bij deze spierstrookjes slechts een enkele maal een effect waarnemen. Ook GASSER uit z'n ontevredenheid over de werking van dit vergift, daar het van 18 praeparaten slechts bij 5 eenige reactie teweegbracht en 3 hiervan van te voren nog, echter zonder effect, acetylcholine hadden gehad. Zelf paste ik physostigmine eveneens bij 18

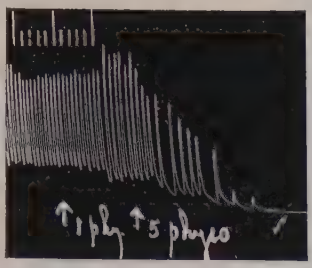


Fig. 66. Pr. 242. Ringspier. Tyrode ½ Ca. 1 mgr. physostigmine geeft geen werking (vergrooting der bewegingen even erna toevallig). 5 mgr. verlamt het praeparaat spoedig. 1 c.m. = 90 sec. 1/1.

praeparaten toe en vond slechts tweemaal een weinig uitgesproken langzame werking. Fig. 65 is hier het voorbeeld van. Dikwijls zag ik onder invloed van wat grootere doses (5 à 20 mgr.) de contracties slechter worden en spoedig geheel ophouden (fig. 66).

Hoewel dus physostigmine ook perifeer van den Auerbachschen plexus prikkelend kan werken, schijnt de invloed hier toch niet heel groot te zijn. Plexushoudende praeparaten reageeren op hoeveelheden die 100 à 500 maal zoo klein zijn als die, welke men voor praeparaten zonder plexus noodig heeft.

4. CHOLINE EN ACETYLCHOLINE.

Met deze beide vergiften kan men zoowel bij lengte- als ringspier de meest fraaie prikkelingsverschijnselen te zien krijgen.

Choline geeft bij *plexushoudende praeparaten* in doses van 1/10 mgr.[1]) al dikwijls een vrij sterke reactie, bestaande in een versnelling van rhythme met of zonder verhooging van den tonus (fig. 67). Meer op den voorgrond treedt deze laatste bij wat grootere doses (b.v. 5 mgr.) en dan blijkt ook de sterk antagonistische werking van een geringe hoeveelheid atropine (fig. 68).

Cholinewerking kan men, naar we bij laatstgenoemd vergift zagen, ook heel regelmatig te voorschijn roepen door toevoeging van een gedeelte van een darmextract. Minder regelmatig, maar toch soms ook heel duidelijk, volgt een dergelijke reactie na toevoeging van aantal cc. van de vloeistof, die men in handen krijgt door op de beschreven wijze den darm gedurende een uur bij 38° in ongeveer 100 cc. vloeistof van RINGER te dialyseeren. 10 cc. van dit dialysaat (dus ongeveer 1/10 gedeelte van de geheele hoeveelheid door de serosa van één darm afgescheiden) geeft soms een flinke prikkeling te zien (fig. 69). Het extract evenwel werkt, waarschijnlijk door de grootere

---

[1]) Dit is ook de grensdosis voor den geheelen darm.

zuiverheid, waarvoor de hier gebezigde praeparaten zoo gevoelig zijn, meer constant dan het dialysaat.

Acetylcholine is het middel dat al in buitengewoon geringe concentratie bij de lengtespier prikkeling bewerkstelligt Bij 1/100000 mgr. op 75 cc. (een concentratie van 1 op 7.5 milliard) ziet men soms al een reactie (fig. 70) en het zou me niet verwonderen wanneer er eens een keer met 1/1000.000 mgr. al een grenswerking zou te verkrijgen zijn.

Dat alle praeparaten ook hier weer lang niet even gevoelig zijn, blijkt uit fig. 71 waar $^1/_{1000}$ mgr. acetylcholine eerst een reactie geeft; op $^2/_{1000}$ mgr. volgt een meer blijvende tonusverhooging, die na $^1/_{5000}$ mgr. atropine langzaam, na $^1/_{1000}$ mgr. daarentegen snel wijkt.

Fig. 67. Pr. 43. Lengtespier. Ringer. Prikkelende werking van $^1/_{10}$ mgr. choline (1 : 750.000). 1 c.m. = 75 sec. Verkl. ¾.

Choline en acetylcholine behooren tot de vergiften, die in genoegzame doses ook bij *plexusvrije praeparaten* met een zekere regelmaat werken. Toen ik in den aanvang der proeven met choline slechts kleine doses van 5 à 10 mgr. toediende (klein voor deze praeparaten tenminste) kreeg ik geen reactie; groote hoeveelheden, 100—250, een enkele maal reeds 50 mgr., gaven later evenwel een vrij constante reactie (fig. 72). Hetzelfde geldt voor acetylcholine. Ook dit is, als men de doses maar groot genoeg neemt ($^1/_{10}$-1 mgr.) een der tenminste eenigszins regelmatig werkende vergiften (fig. 73, 74 en 75). Soms geven $^1/_{100}$ of $^1/_{20}$ mgr. reeds waarneembare prikkelingsverschijnselen. Van 21 praeparaten die $^1/_{10}$—1 mgr. acetylcholine hadden gehad reageerden er 12 wel, 9 niet. Van deze 9 kregen er echter 6 geen hoogere dosis dan $^1/_{10}$ mgr. en het is de vraag of deze bij een dosis van ½ of 1 mgr. ook nog niet gereageerd hadden. Door deze tamelijk groote regelmaat in reactie van plexusvrije praeparaten t.o.v. acetylcholine, leent dit vergift zich er het beste voor om na te

gaan of het groote onderscheid in gevoeligheid tusschen lengte- en ringspierpraeparaten, dat ook hier weer aan den dag treedt, soms te wijten is aan het verschil in milieu (RINGER in gewone samenstelling en TYRODE ½ Ca.) waarin deze beide soorten van praeparaten zijn opgehangen.

Ik vervaardigde daartoe van de circulaire spierlaag van

Fig. 68. Pr. 59. Lengtespier Ringer. Prikkelende werking van 5 mgr. choline antagonistisch opgeheven door $^2/_{1000}$ mgr. atropine. 1 c.m. = 75 sec. Verkl. $^2/_3$.

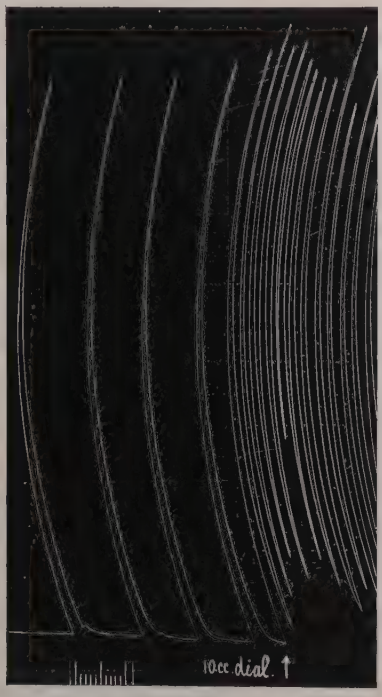


Fig. 69. Pr. 68. Lengtespier Ringer. Prikkelende werking van 10 cc. dialysaat ($^1/_{10}$ gedeelte van de geheele hoeveelheid door de serosa van één darm afgescheiden). 1 c.m. = 75 sec. Verkl. $^2/_3$.

dezelfde kat een twaalftal praeparaten. 2 hiervan kwamen in TYRODE ½ Ca. van 37.5° en gaven ook nu weer niet eerder een reactie dan op een $^1/_{10}$—1 mgr. acetylcholine. Fig. 74 geeft de curve van een dezer spierstrookjes weer. Van de 10 overige praeparaten, in RINGER van lichaamstemperatuur gebracht, reageerden er 6, maar ook eerst op doses van $^1/_{10}$—1 mgr.; de 4

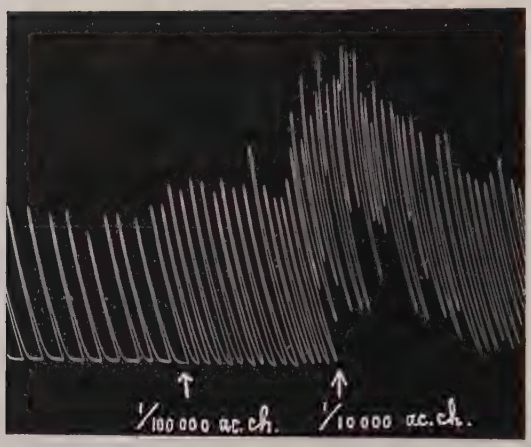


Fig. 70. Pr. 43. Lengtespier. Ringer. Prikkelende werking van $^{1}/_{100\cdot000}$ mgr. (concentr. 1 : 7.5 milliard) en $^{1}/_{100\cdot000}$ mgr. acetylcholine. 1 c.m. = 75 sec. (maat weggevallen). Verkl. $^{3}/_{4}$.

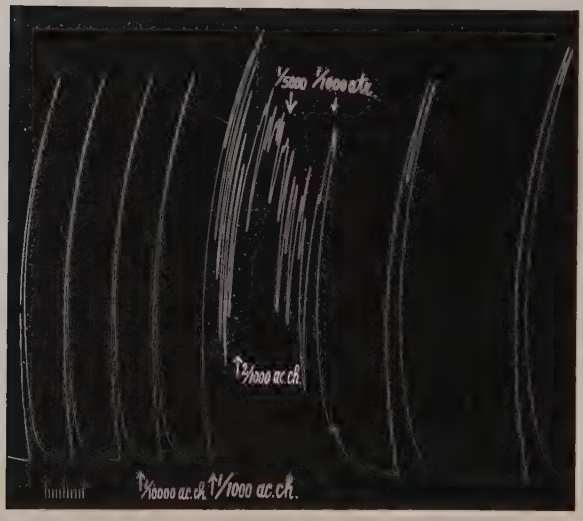


Fig. 71. Pr. 100. Lengtespier. $^{1}/_{10\cdot000}$ mgr. acetylcholine heeft geen effect. De prikkelende werking van $^{1}/_{1000}$ en $^{2}/_{1000}$ mgr. antagonistisch opgeheven door $^{1}/_{5000}$ en $^{1}/_{1000}$ mgr. atropine. 1 c.m. = 75 sec. Verkl. ½.

overige praeparaten bewogen, zooals dat in de laatste vloeistof heel dikwijls gebruikelijk is, tè onregelmatig om over eenige reactie met zekerheid een oordeel te vellen. Fig. 75 illustreert

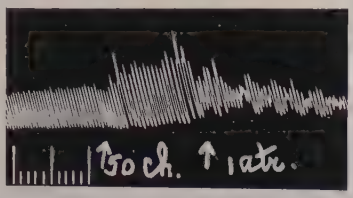


Fig. 72. Pr. 242. Ringspier. Tyrode ½ Ca. Prikkelende werking van 50 mgr. choline (1 : 1500) antagonistisch beinvloed door 1 mgr. atropine. 1 c.m. = 90 sec. Verkl. ½,

a b

Fig. 73. Pr. 240. Ringspier. Tyrode ½ Ca. Prikkelende werking van $^1/_{10}$ mgr. acetylcholine (1 : 750.000). Geen versnelling van rhythme, hoewel het praeparaat bij a blijk heeft gegeven sneller te kunnen contraheeren. 1 c.m. = 90 sec. $^1/_1$.

hoe $^1/_{100}$ mgr. acetylcholine geen invloed heeft, daarentegen $^1/_{10}$ mgr. wel. 1 mgr. atropine werkt direct antagonistisch. Men ziet bij vergelijking van de afb. 74 en 75 ook nog eens weer, hoeveel

slechter en onregelmatiger de contracties van plexusvrije praeparaten zijn in RINGER dan in TYRODE ½ Ca. Daar de uitkomsten van deze proef alle geheel in dezelfde richting uitvielen, kan men met zekerheid hieruit opmaken, dat aan het onderscheid in gevoeligheid van plexushoudende en plexusvrije praeparaten in geen geval het verschil in samenstelling of reactie

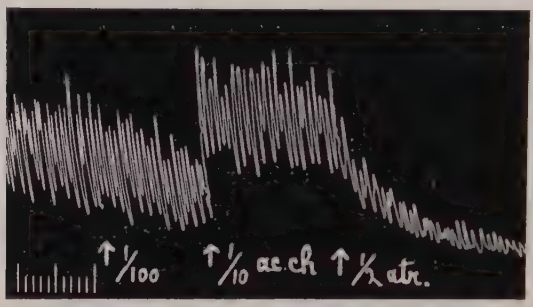


Fig. 74. Pr. 245. Ringspier. Tyrode ½ Ca. $^1/_{100}$ mgr. acetylcholine heeft geen werking, $^1/_{10}$ mgr. prikkelt, ½ mgr. atropine werkt antagonistisch. 1 c.m. = 90 sec. $^1/_1$. Vergelijk fig. 75.

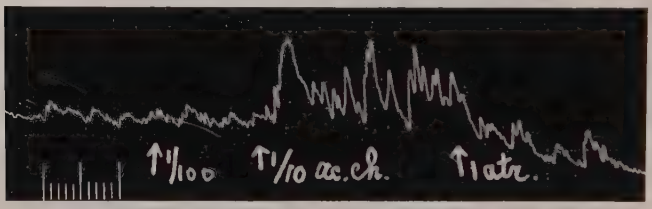


Fig. 75. Pr. 245. Ringspier. Ringer. De gevoeligheid in dit millieu blijkt niet grooter dan in Tyrode ½ Ca. Ook hier heeft $^1/_{10}$ mgr. acetylcholine eerst een effect. Vergelijk fig. 74. Zelfde serie praeparaten. 1 c.m. = 90 sec. $^1/_1$.

van het milieu waarin de proeven werden verricht, ten grondslag kan liggen.

Wat de tot verkrijging van de voor eenige reactie benoodigde hoeveelheid acetylcholine betreft, stemmen de hier verrichte proeven met die van GASSER overeen. Choline heeft deze niet beproefd; LE HEUX echter wel, bij een plexusvrij praeparaat, dat niet spontaan contraheerde en waarbij hij met 100 mgr. een zwakke reactie te zien kreeg.

Choline en acetylcholine zijn dus vergiften, die evenals pilo-

carpine op beide soorten van praeparaten inwerken. Plexushoudende spierstrookjes zijn evenwel ongeveer duizend maal gevoeliger dan plexusvrije. De hoeveelheden choline nu die noodig blijken om een plexusvrij praeparaat te prikkelen (50—250 mgr.) zijn zóó groot, dat ze physiologisch nooit in aanmerking kunnen komen, daar ze veel hooger liggen dan het totaal gehalte aan choline van den geheelen dunnen darm. Klinisch kan het misschien belangrijk zijn dit te weten.

5. MUSCARINE (Meulenhof).

Het praeparaat was een alcoholisch aftreksel van *Inocybe Trinii* en bevatte 1½—2 mgr. natuurlijke muscarine per 1 cc. De hier opgegeven doses zijn berekend naar 2 mgr. per cc.

Op *plexushoudende praeparaten* heeft muscarine een sterke werking. Na $^1/_{1000}$ mgr. ziet men vaak reeds een flinke toename van de frequentie der bewegingen, al of niet gepaard met eenige verhooging van den tonus. De kleinste dosis, waarmede ik een licht effect heb kunnen bereiken was $^1/_{2500}$ mgr. (concentratie 1:187.5 millioen).

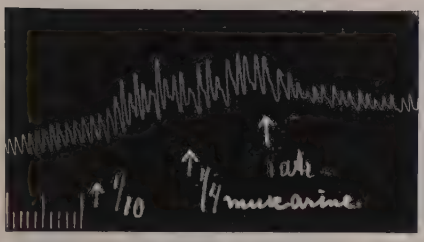


Fig. 76. Pr. 237. Darm kat. Ringspier. Prikkelende werking van $^1/_{10}$ mgr. muscarine. ¼ mgr. heeft geen effect meer. Antagon. werking van 1 mgr. atropine. Tyrode ½ Ca. 1 c.m. = 90 sec. Vergr. $^1/_1$.

Vele lengtespierpraeparaten waren evenwel niet zoo gevoelig en reageerden eerst op b.v. $^1/_{100}$ mgr. muscarine. Atropine werkte sterk antagonistisch in zeer geringe hoeveelheden.

Op *plexusvrije praeparaten* vond MAGNUS bij aanwending van synthetisch muscarine (GRÜBLER) geen werking, GASSER met natuurlijke muscarine (KING) wel. Elk van twee praeparaten werd geprikkeld door muscarine in een concentratie van 1 : 2.5 millioen.

Zelf heb ik muscarine slechts één enkele maal op 9 praeparaten eenigszins duidelijk werkzaam gevonden. Fig. 76 geeft de curve hiervan weer. $^1/_{10}$ mgr. muscarine (concentratie 1:750.000) geeft een vergrooting van de contracties en tonustoename; ¼ mgr. doet niets meer; 1 mgr. atropine werkt duidelijk antagonistisch. Bij de andere praeparaten zag ik bij

gelijke en kleinere doses geen prikkelend effect, bij grooter hoeveelheid een slechter worden der bewegingen.

Hoewel muscarine dus blijkbaar ook perifeer van den Auerbachschen plexus kan aangrijpen, was de werking van dit vergift op plexusvrije praeparaten bij mijne proeven weinig duidelijk uitgesproken.

6. HISTAMINE (Burroghs Wellcome).

Bij *plexushoudende praeparaten* heb ik histamine reeds in de zeer geringe doses van $^1/_{2500}$ en $^1/_{5000}$ mgr. (concentraties van 1:187.5 en 1:375 millioen) zwak werkzaam gevonden. $^1/_{1000}$ mgr. geeft reeds dikwijls een aanmerkelijke versnelling en vergrooting der contracties met stijging der voetpunten te zien, terwijl $^1/_{100}$ of $^1/_{10}$ mgr. den tonus sterk verhoogen.

Om met atropine een meer of minder directe antagonistische werking te verkrijgen, komt men met de heel kleine doses, die hiervoor bij pilocarpine, physostigmine, muscarine of choline noodig zijn, niet uit. Een door $^1/_{100}$ of $^1/_{10}$ mgr. histamine veroorzaakte tonusstijging wijkt eerst na toediening van ½ of 1 mgr. atropine.

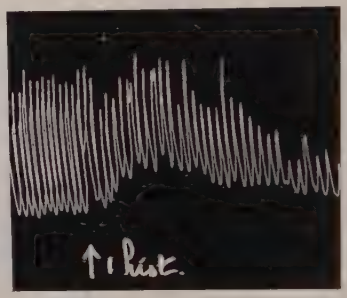


Fig. 77. Pr. 229. Darm kat. Ringspier. Prikkelwerking van 1 mgr. histamine. Tyrode ½ Ca. 1 c.m. = 90 sec. Vergr. $^1/_1$.

Plexusvrije praeparaten reageeren eveneens op histamine, maar alweer slechts op veel grootere doses en verre van altijd. Van 17 praeparaten vond GASSER bij 8 heelemaal geen reactie, terwijl van de 9 overige er slechts één een flinke prikkeling te zien gaf bij een concentratie van 1:100.000.

Van 5 praeparaten heb ik eveneens maar bij één een prikkeling waargenomen na 1 mgr. histamine (concentratie 1:75000) (fig. 77). De 4 overige werden òf in het geheel niet beinvloed òf na 1 mgr. aanmerkelijk slechter.

Histamine blijkt dus, hoe onregelmatig overigens, wel op praeparaten zonder plexus te werken, maar eerst in doses die 100 à 500 maal grooter zijn dan die, welke men voor plexushoudende praeparaten noodig heeft.

7. ADRENALINE (Suprarenine, *Höchst*).

Adrenaline remt, in hoeveelheden die niet al te gering zijn, zonder feilen de bewegingen van plexushoudende praeparaten. Deze remming is maar een tijdelijke stilstand, gedurende welke het praeparaat mechanisch, electrisch en b.v. voor bariumchloride prikkelbaar blijft, waaruit blijkt, dat de spier niet verlamd is.

Een grenswerking heb ik bij een enkel praeparaat reeds na $^1/_{5000}$ mgr. (concentratie 1 : 375 millioen) waargenomen, $^1/_{1000}$ mgr. werkt reeds in zeer vele gevallen.

Hoe grooter de toegediende dosis adremaline is geweest, des te langer duurt de remming, maar toch altijd komen, wanneer de dosis tenminste niet al te groot was, de contracties na korter of langer tijd weer te voorschijn.

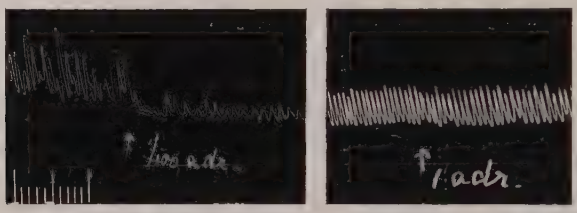
Om een voorbeeld te noemen. $^2/_{1000}$ mgr. adrenaline zette de bewegingen van een plexushoudend praeparaat gedurende 1′ 15″ stil. Daarna traden de contracties weer in hun ouden vorm en rhythme op, — verdwenen na $^5/_{1000}$ mgr. adrenaline opnieuw, maar kwamen na 2′ 45″ eerst klein dan grooter terug, — hielden na $^5/_{100}$ mgr. weer op, om dan pas na 24′ 20″ weer te voorschijn te komen. Men ziet, dat de tijd gedurende welke een lengtespierpraeparaat door adrenaline geremd wordt, ongeveer evenredig is met de toegediende hoeveelheid. Dat de slechts tijdelijke werking van adrenaline tenminste gedeeltelijk hierop berust, dat dit vergift in Ringer van 37.5° bij zuurstoftoevoer langzamerhand vernietigd wordt, kan men, ongeveer op gelijke wijze als MAGNUS deed, als volgt aantoonen.

In een bekerglas met 250 cc. RINGER, waardoorheen bij een temp. van 37.5° lucht borrelt, brengt men 0.25 mgr. adrenaline en wacht een uur af. In een darmvat bevindt zich een spontaan bewegend lengtespierpraeparaat, dat reeds op $^1/_{1000}$ mgr. adrenanaline met remming blijkt te reageeren. Uit dit darmvat neemt men met een pipet voorzichtig 10 cc. RINGER weg en vervangt die na eenige oogenblikken door 10 cc. van den RINGER van juist gelijke temperatuur, waaraan een uur van te voren de 0.25 mgr. adrenaline is toegevoegd. Was geen adrenaline omgezet, dan zouden 10 cc. van deze vloeistof $^1/_{100}$ mgr. van dit vergift moeten bevatten, d.w.z. een dosis 10 maal grooter dan die waarop het lengtespierpraeparaat al een remming vertoont. Ten teeken, dat geen werkzame dosis adrenaline meer aanwezig is, ziet men evenwel het praeparaat z'n bewegingen regelmatig

vervolgen, terwijl ook nu nog $^1/_{1000}$ mgr. versch adrenaline als voorheen remmend blijkt te werken.

Bij *plexusvrije praeparaten* vindt men ook voor adrenaline de zeer wisselvallige werking terug, die we bij de besproken vergiften al zoo vaak ontmoet hebben. Van 12 praeparaten zag ik slechts bij 2 een meer of minder uitgesproken remming na $^1/_{100}$ mgr. adrenaline. Fig. 78a geeft de curve van een dezer gevallen weer.

Sommige praeparaten blijven, zooals uit fig. 78b blijkt rustig door contraheeren ondanks de aanwezigheid van 1 à 2 mgr. adrenaline, doses, die de bewegingen van plexushoudende praeparaten voor goed doen ophouden. Andere spierstrookjes vertoonen op middelmatige hoeveelheden adrenaline wel even een



a b

Fig. 78. a. Pr. 117. Darm kat. Ringspier. Remmende werking van $^1/_{100}$ mgr. adrenaline. Ringer. b. Pr. 120. Darm kat. Ringspier. 1 mgr. adrenaline blijft zonder invloed. Tyrode ½ Ca. Bij beide curven 1 c.m. = 90 sec. Vergr. $^1/_1$.

kleiner worden van enkele contracties, maar daarmede is dan de werking al weer voorbij. Groote doses van 1 à 2 mgr. maken bij deze soort praeparaten de bewegingen slechter.

Ook adrenaline is dus, evenals MAGNUS en GASSER vonden, onder de vergiften te rekenen, die perifeer van den Auerbachschen plexus aangrijpen, al is de werking hier zeer inconstant.

Een duidelijk prikkelenden invloed van adrenaline heb ik noch bij plexushoudende, noch bij plexusvrije praeparaten kunnen waarnemen.

8. NICOTINE.

Als praeparaat gebruikte ik aanvankelijk zoowel voor lengte- als ringspier de nicotine base.

Bij *plexushoudende praeparaten* heeft $^1/_{100}$ mgr. hiervan soms reeds duidelijk vergrooting van contracties en versnelling van rhythme tengevolge. $^1/_{20}$ mgr. geeft dan vaak een aanmerkelijke tonusstijging gepaard met kleiner worden der bewegingen.

Deze tonusverhooging is echter slechts van korten duur — spoedig is het oorspronkelijk niveau weer bereikt. Toch blijft het praeparaat ook dan geprikkeld, wat zich uit door bewegingen, die sneller of grooter zijn dan voorheen.

Groote doses nicotine (15—50 mgr.) brachten in mijn praeparaten als regel na een oogenblikkelijke prikkeling een remming teweeg, die op haar beurt na korten tijd weer plaats maakte voor contracties grooter of sneller dan vóór toediening van dit vergift.

Deze waarnemingen van de werking van nicotine op lengtespierpraeparaten komen overeen met hetgeen MAGNUS hieromtrent heeft medegedeeld. Interessant was het onderzoek naar de werking van nicotine op *plexusvrije praeparaten.*

Hierbij vond MAGNUS geen prikkelend effect, wel een duidelijke remming nadat de tonus door een of ander stimuleerend

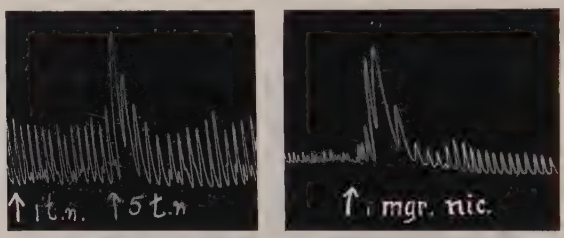
Fig. 79. Pr. 147. Darm kat. Ringspier. Prikkelwerking van 1 mgr. nicotine base. Tyrode ½ Ca. 1 c.m. = 90 sec. Vergr. $^1/_1$.

vergift was verhoogd. Zelf had ik na een reeks van proeven gevonden, dat nicotine in ongeveer een derde van de gevallen ook op praeparaten zonder plexus prikkelend werkte, toen de publicatie van GASSER verscheen, waarin hij mededeelde, dat van alle door hem toegediende vergiften nicotine het eenige was, waarmede hij nooit een stimuleerend effect had kunnen teweegbrengen.

Daar GASSER het zuur reageerende *tartras nicotini* gebruikt had, ik zelf nicotine base, verrichtte ik nogmaals een serie proeven om te zien of het verschil in uitkomst ook in dit verschil van praeparaat kon gelegen zijn. Het resultaat hiervan is geweest, dat ik in het geheel van 30 praeparaten bij 12 een prikkelende werking heb waargenomen na toediening van nicotine base; van 20 andere praeparaten werden er 4 gestimuleerd door tartras nicotini. De doses nicotine base, die prikkeling kunnen veroorzaken, loopen sterk uiteen. Zij wisselen b.v. van $^1/_{10}$ tot 100 mgr.

Fig. 79 laat zien hoe 1 mgr. een fraai, hoewel niet eens sterk effect geeft. Prikkelende werking van groote doses nicotine (10—100 mgr.) wordt meest spoedig gevolgd door een aanmerkelijk kleiner worden der bewegingen. Deze kleine bewegingen kunnen tijdenlang doorgaan. Een volkomen verdwijning der contracties kan men slechts een enkele maal b.v. na een gift van 100 mgr. waarnemen.

Fig. 80a illustreert de prikkelende werking van tartras nicotini. Men ziet hoe, nadat 1 mgr. onwerkzaam is gebleven, 5 mgr. duidelijk een snel voorbijgaanden stimuleerenden invloed heeft; fig. 81 toont hoe een ander praeparaat op 5 mgr. tartras nicotini, evenals een lengtespierpraeparaat, eerst met remming, daarna prikkeling reageert. Spoedig daarop contraheert het



a b

Fig. 80. a. Pr. 228. Darm kat. Ringspier. 1 mgr. tartras nicotini prikkelt niet, 5 mgr. wel. Tyrode ½ Ca. 1 cm. = 90 sec. Vergr. $^1/_1$. b. Pr. 249. Darm kat. Ringspier. Prikkelende werking van 1 mgr. nicotine, een gedeelte van een hoeveelheid nicotine base waaraan zooveel HCl $^1/_{10}$ N was toegevoegd, dat de alkalische reactie gelijk was aan die van Tyrode ½ Ca. Tyrode ½ Ca. 1 cm. = 90 sec. Vergr. $^1/_1$.

praeparaat heelemaal niet meer. Dat het evenwel niet verlamd is, blijkt uit het sterke effect door 10 mgr. $BaCl_2$ veroorzaakt.

Dat de prikkeling na toediening van nicotine base niet veroorzaakt wordt door de alkalische reactie, kan men als volgt aantoonen.

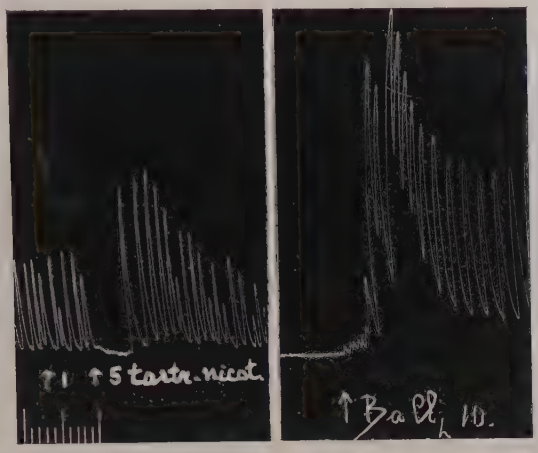
Voegt men bij een praeparaat 10 mgr. nicotine base (een voor prikkeling reeds vrij groote dosis), dan geeft men zoodoende een hoeveelheid alkali, die zeker niet grooter is dan overeenkomt met ongeveer ½ cc. NaOH $^1/_{10}$ N. Van deze hoeveelheid NaOH heb ik nooit een prikkelend effect op de bewegingen van een plexusvrij praeparaat waargenomen. Fig. 82 toont hoe na ½ cc. NaOH $^1/_{10}$ N. integendeel een duidelijke remming optreedt. Daarop verhoogt 1 cc. den tonus terwijl de contracties kleiner worden. Nog tweemaal 1 cc. voeren den tonus

steeds hooger op, — van bewegingen is dan niets meer te bespeuren.

Bij groote doses nicotine base (30-100 mgr.) ziet men dat, na een snel voorbijgaande prikkeling, het kleiner worden en ophouden der contracties bij lagen tonus plaats heeft, — juist omgekeerd dus als bij groote hoeveelheden alkali.

De onafhankelijkheid der nicotinewerking van de reactie van het gebruikte praeparaat blijkt verder nog door het volgende.

Maakt men door toevoeging van HCl de alkalische reactie van een hoeveelheid nicotine base juist gelijk aan de zwakke alkali-



a b

Fig. 81. Pr. 226. Darm kat. Ringspier 1 mgr. tact. nicotini prikkelt niet. 5 mgr. wel, na voorafgaande remming. Eenigen tijd later contraheert het praeparaat niet meer. 10 mgr. $BaCl_2$ geeft echter een sterke reactie. *Dit praeparaat bevatte geen enkele typische gangliëncel.*

sche reactie van de Tyrode ½ Ca, waarin het spierpraeparaat hangt, dan kan men ook met een dosis van deze, wat reactie betreft indifferente vloeistof, een prikkeling te voorschijn roepen (fig. 80b).

Ik meen door deze proeven aangetoond te hebben, dat ook nicotine een prikkelenden invloed op praeparaten zonder plexus kan uitoefenen.

Het negatieve resultaat van GASSER is waarschijnlijk toe te schrijven aan de groote grilligheid in werking van bijna alle toegepaste vergiften. Hierdoor kan men eerst na vele proeven zeggen of een vergift werkzaam is of niet. Ook bij nicotine toch bleken 34 van de 50 praeparaten heelemaal niet of met een

slechter worden der contracties te reageeren. Hoe gemakkelijk nu kan men door toevallige omstandigheden een heele serie proeven verrichten zonder één enkel positief resultaat, wat bij voortzetting der reeks wel degelijk kan verkregen worden.

Waarom ook zou nicotine niet perifeer van den Auerbachschen plexus op gladde spiervezels of zenuwapparaat mogen werken? Dat het niet alleen invloed uitoefent op gangliëncellen, maar ook op de dwarsgestreepte spier, heeft LANGLEY o.a. in zijn bekende *Croonian Lecture* (1906) medegedeeld.

De gastrocnemius van een kip reageert 40 dagen na doorsnijding van de innerveerende zenuw met contractie op een kleine dosis nicotine.

Dat dit vergift ook op organen met gladde spieren werkt,

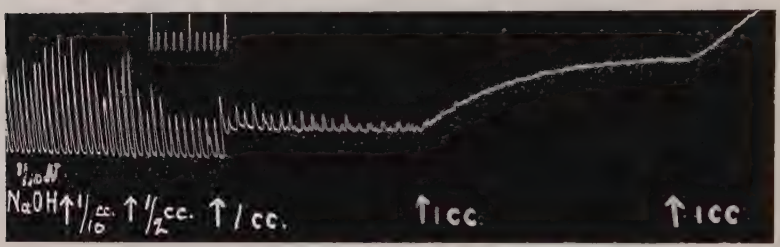


Fig. 82. Pr. 250. Darm kat. Ringspier. $^1/_{10}$ cc. NaOH $^1/_{10}$ N zonder invloed op de bewegingen. ½ cc. doet de grootte der contracties afnemen. 1 cc. verhoogt den tonus en maakt de bewegingen kleiner. Nog 2 maal 1 cc. doet de contracties verdwijnen en voert den tonus steeds hooger. Tyrode ½ Ca. 1 c.m. = 90 sec. Vergr. $^1/_1$.

blijkt uit de onderzoekingen van HRYNTSCHAK ('25). Deze vond een duidelijk prikkelenden invloed van nicotine op de contracties van spierringen uit den ureter van den mensch. Deze spierstrookjes, hierna op de aanwezigheid van typische gangliëncellen onderzocht, bleken geen enkele dezer zenuwelementen te bevatten. Aan deze bevindingen omtrent den ureter kan ik thans die wat betreft den darm toevoegen. Ook het *praeparaat van fig. 81 bevatte geen enkele gangliëncel van het type van den Auerbachschen* plexus, zoodat nicotine thans eveneens kan gerekend worden tot de vergiften, die ook perifeer van den Auerbachschen plexus prikkelend werken.

De dosis die voor deze werking bij plexusvrije praeparaten noodig is, blijkt in de gunstigste gevallen ongeveer 10 maal zoo groot te wezen als die, waarmede men bij plexushoudende een effect kan bereiken.

g. STROPHANTINE (Güstrow).

Om bij *plexushoudende praeparaten* met strophantine een prikkeling te verkrijgen moet men de dosis niet al te klein nemen. Een heel enkele maal ziet men wel na $^1/_{100}$ of $^1/_{50}$ mgr. een lichte reactie, duidelijk echter wordt deze meestal eerst na $^1/_{20}$ of $^1/_{10}$ mgr.

Als prikkelingsverschijnselen treden weer op: versnelling van rhythme, vergrooting van contracties en toename van den tonus.

Na $^1/_5$ mgr. ziet men b.v. bij een praeparaat een voorbijgaande stijging van de voetpunten en een sterke versnelling van het

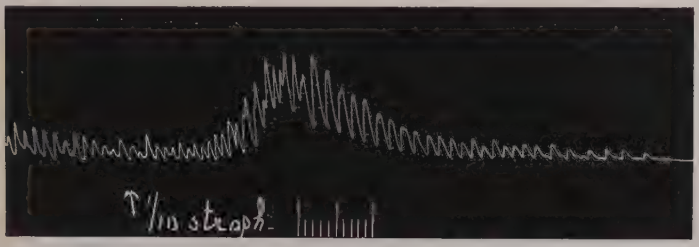


Fig. 83. Pr. 118. Darm kat. Ringspier. Langzaam optredende prikkelende werking van $^1/_{10}$ mgr. strophantine. Tyrode ½ Ca. 1 cm. = 90 sec. Vergr. $^1/_1$.

rhythme der bewegingen, die in grootte maar heel weinig toenemen, — vrij spoedig nemen dan de frequentie en grootte der contracties af en treedt een langzame, maar regelmatig voortschrijdende tonusverhooging op. Ten slotte blijft het praeparaat bij maximalen tonus tijdenlang zeer kleine bewegingen uitvoeren, tot het in contractuur stilstaat. Andere praeparaten geven reeds bijna direct na toediening der strophantine stijging van den tonus en kleiner worden der bewegingen te zien, waarna het verdere verloop gelijk is.

Van 13 *plexusvrije praeparaten* werden er door strophantine 5 geprikkeld in doses wisselende van $^1/_{50}$—$^1/_2$ mgr. De prikkelende werking van strophantine ontwikkelt zich langzaam en blijft niet lang bestaan. Heel dikwijls worden spoedig erna de contracties kleiner en houden geheel op, en wel eerder, naarmate de toegediende dosis grooter is geweest. Vaak komt heelemaal geen prikkelend effect tot stand, maar wordt het praeparaat, al naar gelang de toegediende dosis, sneller of langzamer

verlamd. Fig. 83 en 84 illustreeren dit gedrag zonder meer. Strophantine werkt dus, evenals MAGNUS vond, op praeparaten

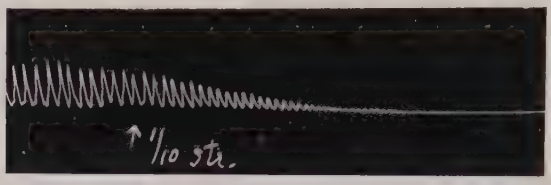
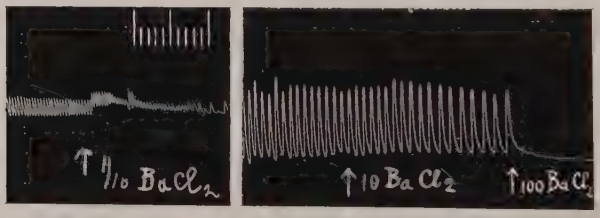


Fig. 84. Pr. 120. Darm kat. Ringspier. Verlammende werking van $^1/_{10}$ mgr. strophantine. Tyrode ½ Ca. 1 cm. = 90 sec. Vergr. $^1/_1$.

met en zonder plexus en wel in hoeveelheden, die voor beide soorten van praeparaten ongeveer gelijk zijn.

10. BARIUMCHLORIDE.

Met bariumchloride kan men bij *plexushoudende praeparaten* een enkele maal met $^1/_{10}$ mgr. (concentratie 1 : 750.000) een geringe werking te voorschijn roepen. 1 mgr. geeft dikwijls een meer duidelijk effect, terwijl grootere doses (10—25 mgr.) een meer of minder sterke tonusstijging veroorzaken, waarbij de



a b

Fig. 85. a. Pr. 146. Darm kat. Ringspier. Prikkel. werking van $^1/_{10}$ mgr. $BaCl_2$. Tyrode ½ Ca. 1 cm. = 90 sec. Vergr. $^1/_1$.. b. Pr. 229. Darm kat. Ringspier. 10 mgr. $BaCl_2$ werkt niet, 100 mgr. verlamt het praeparaat. Tyrode ½ Ca. 1 cm. = 90 sec. Vergr. $^1/_1$.

contracties in grootte afnemen. Dikwijls gaat deze verhooging van tonus spoedig terug en worden de bewegingen weer grooter. Hooge doses (75—100 mgr.) brengen een maximale tonusstijging teweeg, — de contracties verdwijnen geheel. Bij langzaam verslappen van het praeparaat kunnen deze evenwel weer te voorschijn komen.

Op *plexusvrije praeparaten* heeft bariumchloride een meer regelmatige werking dan we, met uitzondering van acetylcho-

line, bij alle andere besproken vergiften hebben ontmoet. In tegenstelling met laatst genoemd vergift, dat naar wij zagen op praeparaten zonder plexus slechts werkt in doses, die veel grooter zijn dan die, welke men voor de plexushoudende praeparaten noodig heeft, is de hoeveelheid bariumchloride, die soms reeds een grenswerking te zien geeft, voor beide soorten van praeparaten gelijk en wel $^1/_{10}$ mgr. (fig. 85a). 1 mgr. geeft dikwijls al een uitgesproken effect; 50 mgr. doet den tonus sterk omhoog gaan en de contracties kleiner worden, terwijl 100—250 mgr. de bewegingen geheel doen ophouden (fig. 86).

Soms is hierbij de tonus hoog, een ander maal (en wel bij

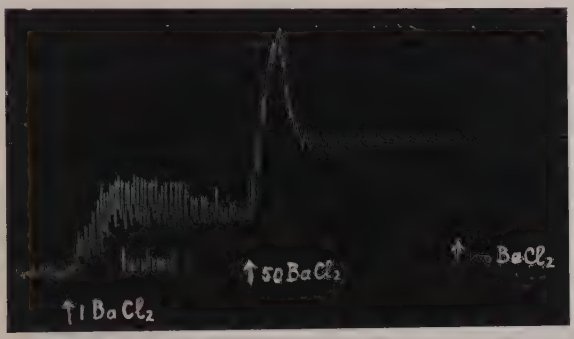


Fig. 86. Pr. 90. Darm kat. Ringer. Prikkel. werking van 1 en 50 mgr. $BaCl_2$ 100 mgr. verlamt het praeparaat. Ringer. 1 cm. = 90 sec. Vergr. $^2/_3$.

praeparaten die door bariumchloride niet geprikkeld worden) laag. Want zelfs bariumchloride heeft niet op alle praeparaten een stimuleerenden invloed. Van 39 spierstrookjes zag ik maar bij 28, na wisselende doses bariumchloride prikkelingsverschijnselen optreden. De overige 11 reageerden niet of werden slechter. Fig. 85b illustreert hoe 10 mgr. $BaCl_2$ geen effect heeft en 10 mgr. het praeparaat bij lagen tonus verlamt.

Bariumchloride kan dus zoowel op plexushoudende als plexusvrije praeparaten prikkelend werken, terwijl de hiervoor benoodigde doses voor beide soorten van praeparaten gelijk zijn. Door dit laatste onderscheidt bariumchloride zich van de andere toegediende vergiften. Slechts nicotine en strophantine naderen dit verschijnsel in meerdere of mindere mate. Evenals de overige besproken vergiften heeft echter ook toediening van bariumchloride bij plexusvrije praeparaten nooit een versnelling van het rhythme der bewegingen tengevolge.

SAMENVATTING.

GUNN en UNDERHILL hebben in 1914 aangetoond, dat praeparaten uit het binnenste gedeelte van de circulaire musculatuur van de kat nog in staat zijn rhythmische bewegingen uit te voeren. Dit feit heeft hen, evenals later ALVAREZ en LUCILLE MAHONEY ('22), tot de opvatting gebracht dat de automatische darmbewegingen in de spiervezelen zelf hun oorsprong vinden en niet, zooals MAGNUS (1904/'06) dacht, afhankelijk zijn van centra gelegen in den Auerbachschen plexus.

De conclusie van eerstgenoemde onderzoekers berustte op de bloote veronderstelling, dat de Auerbachsche plexus beperkt is tot het gebied tusschen de beide spierlagen en geen gangliëncellen van het type van dezen plexus diep in de musculatuur dringen.

Deze hypothese is niet juist gebleken, daar een systematisch onderzoek van den dunnen darm van de kat heeft geleerd, dat de circulaire spierlaag wel degelijk gangliëncellen van de genoemde soort bevat. De conclusie van GUNN en UNDERHILL was dus, althans in dezen vorm, niet gewettigd. Het aantal gangliëncellen, dat in de ringspier voorkomt is echter gering en daar zij bovendien nog onregelmatig verspreid liggen, gelukt het zoo nu en dan uit het binnenste gedeelte van de circulaire spierlaag praeparaten te vervaardigen, die geen enkele gangliëncel van het type van den Auerbachschen plexus bevatten. Ook zulke spierstrookjes vertoonen vóór hun fixatie nog fraaie rhythmische bewegingen, waaruit blijkt, dat deze ook zonder één enkele gangliëncel van het vermelde type kunnen plaats vinden. Ook GASSER heeft ditzelfde gevonden.

Men mag nu echter niet als bewezen aannemen, dat de automatische darmcontracties myogeen van aard zijn. Immers een nadere studie, voornamelijk van LAWRENTJEW, gedeeltelijk van mijzelf, over het zenuwapparaat van organen met gladde spieren (darm, blaas, ureter), heeft geleerd dat men overal tusschen de spiercellen nog een uitgebreid zenuwnetwerk aantreft.

Dit zenuwnetwerk is een door lemnoblasten gevormde, syncytiaal gerangschikte geleidingsbaan, die de neurofibrillen herbergt en zoo geleidt tot zij eindigen in spieren, klieren en bloedvaten.

De elementen die het meest perifere gedeelte van dit syncytius samenstellen, dragen het karakter van anastomoseerende cellen met neurofibrillairen inhoud. Men moet wel aannemen, dat CAJAL met z'n „interstitieele cellen" dezelfde elementen bedoeld heeft. Deze „interstitieele cellen", opgevat als onderdeelen van het synctium, zijn dus zeker van nerveusen aard. Als „interstitieele cellen" staan echter in de literatuur ook met methyleenblauw in den Auerbachschen plexus en in de spierlagen te kleuren elementen bekend, die DOGIEL „sternförmige Zellen" genoemd heeft en door hem, HEIDENHAIN, HUBER, KUNTZ, JOHNSON, COLE, TIEGS en GASSER voor bindweefsel gehouden worden.

Persoonlijk acht ik het bijna zeker dat ook de „sternförmige Zellen" nerveus van aard zijn en wel op grond van hun lange zeer fijn vertakte uitloopers, hun treffende gelijkenis op met zilver gekleurde „interstitieele cellen" en het duidelijk onderscheid met bindweefselcellen, zooals men die soms met de GROS-methode te zien krijgt.

Het is evenwel de vraag of alle bovengenoemde autoren wel altijd dezelfde elementen onder oogen hebben gehad en of hier niet inderdaad bindweefselcellen tusschen geweest zijn.

Hoe het zij, — of men de interstitieele cellen tot het bind-, dan wel tot het zenuwweefsel wil rekenen, — of men ze al of niet identiek acht met het perifere gedeelte van het in de spierlagen aanwezige syncytium, — vaststaat, dat dit syncytium een nerveus syncytium is, — een zenuwnetwerk, dat ook door TIEGS ('24—'25) in den darmwand, den ureter, de blaas en den retractor penis van verschillende zoogdieren wordt aangetoond. En hoewel nu over de functie van dit syncytium met zekerheid nog niet veel valt te zeggen, moeten wij toch met het bestaan ervan rekening houden en mag men o.a. voor den darm den oorsprong der automatische contracties niet in de spiervezelen zelf leggen, vóór dat aangetoond is dat spontane bewegingen ook zonder dit zenuwnetwerk mogelijk zijn. Voorloopig kunnen we niet verder gaan dan zeggen, dat het vertoonen van rhythmische contracties samen*valt* met het voorkomen van een nerveus syncytium. Of er ook samen*hang* tusschen deze beide is, zal de toekomst hebben uit te maken.

Een weg, waarlangs het misschien mogelijk zal wezen dit vraagstuk op te lossen is, trachten na te gaan of, bij een volkomen degeneratie van het in de spierlagen voorkomende zenuwnetwerk, de automatische darmbewegingen nog doorgaan of niet. De hiervoor aangewezen methode lijkt het langzaam laten afsterven van darmen in paardeserum bij lage temperatuur.

Onder deze omstandigheden heb ik den kattedarm tot 10 dagen toe in leven gehouden en kunnen gangliëncellen en zenuwvezelen van den Auerbachschen plexus er na 7—8 dagen nog goed geconserveerd uitzien. Na 10 dagen, wanneer de darm heeft opgehouden spontaan te bewegen, zijn nog niet alle gangliëncellen korrelig uiteengevallen, maar laten zich nog met hun uitloopers impregneeren, terwijl heel fijne ibrillen nog een glad verloop vertoonen. Dan kan men ook nog in den Auerbachschen plexus korrelig geimpregneerde „interstitieele cellen" vinden. Hieruit mag men afleiden, dat die, vóór het ophouden der darmbewegingen wel in beter geconserveerden toestand in den interstitieelen plexus in de musculatuur zullen aan te toonen zijn en het gaat daarom niet aan om op grond van de hier weerlegde hypothese, dat de zenuwelementen in den darmwand een veel korteren levensduur hebben dan de spiervezelen, den neurogenen aard van de darmcontracties te willen ontkennen.

De plexus van Auerbach heeft voor het oplossen van deze quaestie haar vroegere belangrijkheid ingeboet. Uit morphologisch oogpunt beschouwd zijn er hier nog enkele opmerkingen over te maken.

De meening van KUNTZ ('13—'22) en JOHNSON ('25) dat men in dezen plexus niet, zooals oorspronkelijk door DOGIEL aangegeven, twee verschillende typen van gangliëncellen kan onderscheiden, kan ik, op grond van hetgeen ik in methyleenblauw- en zilverpraeparaten zag, niet deelen. Duidelijk kan men naast elkander cellen vinden met kortere of langere dendriten, die in het ganglion van oorsprong eindigen en één langen neuriet, die zich in een zenuwbundel begeeft, — en wat grootere cellen, die twee of meer volkomen gelijk uitziende uitloopers vertoonen, die alle in zenuwbundels hun weg vervolgen tot men ze uit het oog verliest. De in dit opzicht negatieve resultaten van KUNTZ en JOHNSON moet men wel op rekening van de impregnatie schrijven, daar ook bij de voor dit onderzoek gevolgde methode van GROS blijkt, hoe men met een bepaalde impregnatie meest

slechts een bepaald gedeelte van de aanwezige zenuwelementen te zien krijgt.

Gaan wij thans na wat het gezamenlijk resultaat is geweest der onderzoekingen naar het physiologisch en pharmacologisch gedrag van plexushoudende en plexusvrije darmspierpraeparaten.

Physiologisch gedragen deze praeparaten zich t.o.v. electrische prikkeling tijdens hun rustperiode geheel als vroeger door MAGNUS beschreven: rhythmiciteit en refractaire periode ontbreken, superpositie en tetanus treden op.

Beginnen de praeparaten spontaan te contraheeren, dan verandert dit beeld ten eenenmale. Dan kan men bij toediening van zwakkere prikkels (bij de beschreven proefopstelling 4 Volt), thans ook bij de beste plexusvrije praeparaten het bestaan eener refractaire periode aantoonen, zooals MAGNUS die bij plexushoudende waarnam. Deze refractaire periode eindigt voor beide soorten van praeparaten meest ongeveer in het 2de derde gedeelte der decrescente, soms reeds kort na of op den top. Niet altijd is zij even duidelijk. Soms ziet men in plaats ervan, vooral bij praeparaten die niet fraai contraheeren of een vroeg eindigende refractaire periode hebben, summatie optreden. Plexusvrije praeparaten neigen hiertoe in het algemeen eerder dan plexushoudende. Past men sterkere prikkels (8—12 Volt) toe dan ziet men bij beide soorten van praeparaten ook na een enkele prikkel in de crescente of op den top een extracontractie in de decrescente te voorschijn komen; herhaalde prikkels brengen superpositie teweeg; voortdurende prikkeling (Dauerreiz) heeft een zeer sterke contractie tengevolge, die alleen hierdoor van den tetanus verschilt, dat de verslapping van de spier niet glad verloopt, maar onder gestadige spontane beweging van het praeparaat. Op de gegeven beschrijving komen eveneens weer uitzonderingen voor, waarbij superpositie treedt in de plaats van extracontracties.

Wij hebben dus zoowel bij plexushoudende als plexusvrije praeparaten met een refractaire periode te doen, die niet absoluut, doch relatief is en bij de eerstgenoemde praeparaten sterker uitgesproken blijkt te zijn, dan bij de laatste.

Spontane beweging, rhythmiciteit en refractaire periode zijn dus eigenschappen, die aan praeparaten mèt en zonder plexus beide toekomen.

Pharmacologisch valt er geen verschil tusschen plexushoudende en plexusvrije praeparaten op te merken in dien zin, dat

geen enkel der toegepaste vergiften alleen op de eene soort van praeparaten werkt en op de andere in het geheel niet.

Beide soorten worden op de een of andere wijze beinvloed door atropine, pilocarpine, physostigmine, choline, acetylcholine, muscarine, histamine, adrenaline, nicotine, strophantine en bariumchloride.

Met uitzondering van atropine en adrenaline oefenen al deze vergiften ook op plexusvrije praeparaten een prikkelende werking uit, echter verre van altijd, daar het meest karakteristieke en hinderlijke verschijnsel bij plexusvrije praeparaten, de volkomen onberekenbaarheid der reactie is. Acetylcholine en bariumchloride zijn nog het meest regelmatig werkzaam.

Daar deze grilligheid in reactie niet samen blijkt te hangen met het al of niet aanwezig zijn van gangliëncellen van het type van den Auerbachschen plexus in de onderzochte spierstrookjes, tasten we voorloopig nog in het duister naar de oorzaak hiervan.

Twee verschilpunten in de reactie tegenover de opgesomde vergiften kan men bij plexushoudende en plexusvrije praeparaten opmerken.

Vooreerst reageeren praeparaten zonder plexus nooit op prikkeling met een toename van de frequentie der bewegingen, maar alleen door vergrooting der contracties, gepaard met stijging van den tonus of een van deze beide verschijnselen.

Versnelling van rhythme is bij plexushoudende praeparaten daarentegen bijna regel en treedt, al of niet tezamen met de genoemde prikkelingsverschijnselen, zeer vaak als eerste reactie op de toediening van een vergift op.

Dit maakt het waarschijnlijk dat de plexus van Auerbach in zekere mate het vermogen bezit de rhythmische contracties van de spier te reguleeren, althans te versnellen.

Vervolgens zijn plexushoudende praeparaten veel gevoeliger voor vele vergiften dan plexusvrije.

De laatste reageeren op pilocarpine, physostigmine, choline, acetylcholine, muscarine en histamine eerst in doses, die 100 à 1000 maal grooter zijn dan de hoeveelheden, die men noodig heeft om praeparaten met plexus te prikkelen; van adrenaline en nicotine heeft men 10 à 50 maal grootere doses noodig; van strophantine kunnen de hoeveelheden ongeveer, van bariumchloride heelemaal gelijk zijn. Daar men moeilijk aan kan nemen, dat de spiervezelen, die de lengtespier als zoodanig samenstellen zooveel gevoeliger voor vele der genoemde vergiften zijn dan

dezelfde elementen, die de ringspier opbouwen, en het verschil in milieu, waarin de beide soorten van praeparaten onderzocht werden (RINGER voor plexushoudende, TYRODE ½ Ca. voor plexusvrije praeparaten) geen invloed op de gevoeligheid blijkt te hebben, moet men de zooveel grootere gevoeligheid van lengtespierpraeparaten voor de meeste vergiften wel toeschrijven aan de aanwezigheid van den Auerbachschen plexus.
De resultaten van het gedeelte van dit onderzoek, dat ongeveer parallel werd verricht met dat van GASSER, stemmen grootendeels met de zijne overeen.

Waar GASSER evenwel meent de oorsprong der automatische darmbewegingen als myogeen te moeten opvatten, kan ik niet met hem meegaan, — evenmin dáár, waar het de werking van nicotine betreft. GASSER beschouwt het onwerkzaam blijven van dit vergift bij plexusvrije praeparaten als een reden op zichzelf om aan te nemen, dat deze praeparaten vrij zijn van gangliëncellen. Ik hoop door dit onderzoek te hebben bijgedragen tot de opvatting, dat het niet aangaat zonder navolgend microscopisch-anatomisch onderzoek een dergelijke conclusie te trekken.

Wat het aangrijpingspunt der hier onderzochte vergiften betreft, hiervoor kan men uit het verrichte onderzoek niets meer te weten komen, dan dat een vergift, hetwelk op plexusvrije praeparaten werkt, ook perifeer van den Auerbachschen plexus kan aangrijpen. Of dit aangrijpingspunt echter het zenuwnetwerk, de zenuweindiging of de spier zelve is, is niet uit te maken. Antagonistische proeven kunnen ons uit deze moeilijkheid niet uitredden, daar een vergift heel goed antagonistisch kan werken op plaatsen, waar het zijn normale aangrijpingspunt niet heeft.

Wil men verder doordringen in het wezen der rhythmische beweging, — wil men het aangrijpingspunt van vergiften nader bepalen, dan zal men, naast het experiment, het mes en het microscoop ter hand moeten nemen.

———

CONCLUSIES.

1. In de circulaire spierlaag van den darmwand van de kat komen overal verspreid een gering aantal gangliëncellen van het type van den Auerbachschen plexus voor. De meeste dezer cellen liggen in dàt gedeelte van de ringspier, dat gelegen is aan die zijde van den darm, waar het mesenterium aanhecht.
2. Door een bepaalde wijze van praepareeren te volgen is het toch mogelijk uit de circulaire spierlaag zoo nu en dan praeparaten te vervaardigen, die, bij nauwkeurig onderzoek van geheel volledige seriën, geen enkele gangliëncel van het type van den Auerbachschen plexus blijken te bevatten.
3. Daar ook zulke praeparaten vóór hun fixatie spontane rhythmische bewegingen vertoonen, is hiermede bewezen, dat deze ook zonder één enkele gangliëncel van het genoemde type kunnen plaats vinden.
4. Men mag uit dit feit echter niet concludeeren tot de myogeniteit der darmcontracties, daar in de musculatuur van den darm, evenals in vele andere, zoo niet alle organen met gladde spieren, nog een uitgebreid zenuwnetwerk voorkomt, waarvan we de juiste functie nog niet kennen en dat van groot belang kan blijken te zijn voor de bewegingen van de spier.
5. Dit zenuwnetwerk is een door lemnoblasten gevormde, syncytiaal gerangschikte geleidingsbaan voor neurofibrillen. Het meest perifere gedeelte ervan draagt het karakter van anastomoseerende cellen, die de neurofibrillen herbergen en zoo geleiden naar hun einde in spieren, klieren en bloedvaten.
6. Men moet wel aannemen, dat Cajal met z'n „interstitieele cellen„ dezelfde anastomoseerende elementen bedoeld heeft. Deze „interstitieele cellen", zóó opgevat, zijn zeker van nerveusen aard.

7. Zeer waarschijnlijk eveneens nerveus, en gelijk aan de genoemde interstitieele cellen, zijn de anastomoseerende elementen („sternförmige Zellen" van Dogiel), die men in methyleenblauwpraeparaten van den Auerbachschen plexus en de spierlagen kan aantreffen.
8. In tegenstelling met hetgeen KUNTZ en JOHNSON meenen, komen in den Auerbachschen plexus twee scherp te onderscheiden typen van gangliëncellen voor, geheel overeenkomend met de oorspronkelijke indeeling van DOGIEL.
9. Als argument voor den myogenen aard der automatische darmbewegingen mag men niet aanvoeren, dat de zenuwelementen in den darmwand wel afgestorven moeten zijn, wanneer bij lage temperatuur dagenlang bewaarde darmen nog spontane bewegingen vertoonen, daar onder deze omstandigheden gangliëncellen en zenuwvezelen van den Auerbachschen plexus na 7 à 8 dagen nog een goed geconserveerd voorkomen hebben, zelfs na 10 dagen niet geheel korrelig zijn uiteengevallen en men dan nog korrelig geimpregneerde „interstitieele cellen" kan waarnemen. Hieruit mag men afleiden, dat de ‚interstitieele plexus" in de musculatuur onder gelijke omstandigheden eveneens een groote resistentie zal blijken te bezitten.
10. Physiologisch vertoonen plexushoudende en plexusvrije praeparaten tijdens hun rustperiode: ontbreken van rhythmiciteit en refractaire periode, mogelijkheid tot superpositie en tetanus (geheel volgens MAGNUS).

    Spontaan contraheerende praeparaten, mèt en zonder plexus, vertoonen bij prikkeling met zwakken galvanischen stroom een refractaire periode. Soms ziet men evenwel, vooral bij minder goede praeparaten, superpositie optreden. Bij plexusvrije praeparaten is de refractaire periode minder uitgesproken dan bij plexushoudende.

    Met sterkere prikkels kan men bij beide soorten van praeparaten de refractaire periode doorbreken. Ze is dus niet absoluut, maar relatief.
11. Atropine, pilocarpine, physostigmine, choline, acetylcholine, muscarine, histamine, adrenaline, nicotine, strophantine en bariumchloride werken alle in meerdere of mindere mate zoowel op plexushoudende als plexusvrije praeparaten en oefenen dus ook perifeer van den Auerbachschen plexus een invloed uit.
12. De groote grilligheid in reactie op de genoemde vergiften,

die een kenmerk is van plexusvrije praeparaten, staat niet in verband met het al of niet aanwezig zijn van gangliëncellen van het type van den Auerbachschen plexus.

13. Voor pilocarpine, physostigmine, choline, acetylcholine, muscarine en histamine zijn plexusvrije praeparaten 100 tot 1000 maal minder gevoelig dan plexushoudende; van adrenaline en nicotine heeft men tot het verkrijgen van een reactie 10 à 50 maal hoogere dosis noodig; voor strophantine zijn de hoeveelheden ongeveer, voor bariumchloride heelemaal gelijk.
14. De grootere gevoeligheid van plexushoudende praeparaten t.o.v. de meeste vergiften moet men toeschrijven aan de aanwezigheid van den plexus van Auerbach.
15. Plexusvrije praeparaten reageeren nooit op vergiften met versnelling van rhythme als prikkelingsverschijnsel, waaruit men waarschijnlijk mag afleiden dat de Auerbachsche plexus in zekere mate het vermogen bezit de rhythmische contracties van de spier te reguleeren, althans te versnellen.
16. Atropine roept bij plexusvrije praeparaten nooit prikkeling, wel een enkele maal regulariseering te voorschijn.

LITERATUUR, IN DEN TEKST VERMELD.

ALVAREZ, W. C., and HAHONEY LUCILLE, J., The myogenic nature of the rhythmic contractions of the intestine. Americ. Journ. of Physiol. Vol. 59. 1922.

BAUER, MAX, Studien über Dünndarmperistaltik. IV Mitteilung. Schmiedeberg's Archiv. Bd. 112. 1926.

BETHE, A., Die Nervenendigungen im Gaumen und in der Zunge des Frosches. Arch. für mikrosk. Anat. Bd. 44. 1895.

BOEKE, J., Studien zur Nervenregeneration I u. II. Verhandel. der Kon. Akad. v. Wetensch. te Amsterdam. Deel 18 u. 19. 1916, 1917.

— Nervenregeneration und verwandte Innervationsprobleme. Ergebnisse d. Physiol. Bd. 19. 1921.

— u. HERINGA, G. C., The nervous elements and their relation to the connective tissue in the cornea of the frogs eye. Proceed. of the Roy. Acad. of Science, Amsterdam. Vol. 27. 1923.

— Die Beziehungen der Nervenfasern zu den Bindegewebselementen und Tastzellen. u.s.w. Zeitschr. f. mikrosk. Anat. Forsch. Bd. 4. 1926.

CAJAL, J., RAMON, Y, Los ganglios y plexos nerviosos del intestino, 1893.

— Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Tome II. Partie 2. Paris 1911.

CANNON, W. B., and BURKET, I. R., The endurance of anaemia by nerve cells in the myenteric plexus. Americ. Journ. of Physol. Vol. 32. 1913.

COLE, ELBERT , C., Anastamosing cells in the myenteric plexus of the frog. Journ. of compar. neurol. Vol. 38. 1925.

DOGIEL, A. S., Zur Frage über die Ganglien der Darmgeglechte bei den Säugethieren. Anatom. Anz. Bd. X. 1895.

— Zwei Arten sympathischer Nervenzellen. Anatom. Anz. Bd. 11. 1896.

— Zur Frage über den geineren Bau des sympathischen Nervensystems bei den Säugethieren. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 46. 1895.

— Ueber den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugethiere. Arch. f. Anat. und Physiol. Anat. Abth. 1899.

ENGELMANN, Th. W., Zur Physiologie des Ureters. Pflüger's Arch. Bd. 2. 1869.

VAN ESVELD, L. W., Over het voorkomen van gangliëncellen in de circulaire spierlaag van den darmwand van de kat. Verhand. Koninkl. Akad. v. Wetensch. te Amsterdam. Deel 34. 1926.

EUGLING, M., Untersuchungen über den peripheren Tonus der Blutgefässe. Pflüger's Arch. Bd. 121. 1908.

Evans, C. L. and Underhill, S. W. F., Studies on the physiology of plain muscle. I. Journ. of Physiol. Vol. 58. 1923.

Gasser, Herbert, S., Plexus-free preparations of the small intestine. A study of their rhythmicity and of their response to drugs. Journ. of pharmacol. and therapeut. Vol. 27. 1926.

Comez and Pike, Journ. of experim. medicine, Vol. 11, 1909. (gecit. naar Cannon en Burket).

Gunn, J. A. and Underhill, S. W. F., Experiments on the surviving mammalian intestine. Quaterl. Journ. of Physiol. Vol. 8. 1914.

Heidenhain, Martin, Plasma und Zelle, 2. Liefer. Jena 1911.

Held, H., Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbelthieren. Leipzig 1909.

Heringa, G. C., Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung des sensiblen periferen Nervensystems. Verh. d. Kon. Akad. van Wetensch. Amsterdam. Deel 21, 1920.

— The anatomical basis of nerve conduction. Psych. en Neurol. Bladen. No. 1 en 2. Jaarg. 1923.

Le Heux, J. W., Cholin als Hormon der Darmbewegung. I und II. Mitteilung. Pflüger's Arch. Bd. 173. 1918 en Bd. 179. 1920.

Hryntschak, Th., Zur Anatomie und Physiologie des Nervenapparates der Harnblase und des Ureters. I. Mitteil. Arbeit aus dem neurolog. Instit. an der Wiener Universit. 1923. II. Mitteil. Zeitschr. f. urol. Chirurg. Bd. 18. 1925.

Huber, G. C., Folia neurobiologica. Bd. 7. 1913.

Johnson, Sydney, E., Experimental degeneration of the extrinsic nerves of the small intestine in relation to the structure of the myenteric plexus. Journ. of Compar. neurol. Vol. 38. 1925.

Kölliker, A., Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 1902.

Kopyloff, G., Versuche über Säurecontracturen an quergestreiften Muskeln. Pflüger's Arch. Bd. 153. 1913.

Krogh, A., Harrop, G. A. and Rehberg, P. B., Studies on the physiology of capillaries. III. Journ. of Physiol. Vol. 56. 1922.

Kuntz, A., On the innervation of the digestive tube. Journ. of compar. neurol. Vol. 23. 1913.

— Reflex arcs in enteric plexuses, Anatom. Record. Vol. 24. 1924.

Langley, J. N., CroonianLecture, 1906. On nerve endings and on special excitable substances in Cells. Proceed. of the Royal Soc. B., Vol. 78. 1906.

— The autonomic nervous system. Part. I. Cambridge 1921.

— Connexions of enteric nerve cells. Journ. of Physiol. Vol. 56. Proceed. pg. 39. 1922.

Laqueur, E., Over den levensduur van geïsoleerde zoogdier-organen met automatische functie. Versl. Kon. Akad. v. Wetensch. Deel 22. 1914.

Lawrentjew, B. J., Ueber die nervöse Natur und das Vorkommen der sogenannten „interstitiellen Zellen" (Cajal, Dogiel) in der glatten Muskulatur. Proceed. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam. Deel 28. 1926.

— Ueber die Verbreitung der nervösen Elemente (einschlieszlich der „interstitiellen Zellen" Cajals) in der glatten Muskulatur, ihre Endigungsweise in den glatten Muskelzellen. Zeitschr. f. mikr.-anat. Forschung. Bd. 6. 1926.

Leontowitsch, Die Innervation der menschlichen Haut. Internat. Monat. schr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 18. 1901.

MAGNUS, R., Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren. Pflüger's Archiv. Bd. 102. Pg. 123 en 349. 1904. Bd. 103, pg. 515 en 525. 1904. Bd. 105, pg. 1. 1905.

MÜLLER, ERIK, Zur Kenntnis der Ausbreitung und Endigungsweise des Magen-, Darm- und Pankreasnerven. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 40. 1893.

— Beiträge zur Kenntnis des autonomen Nervensystems. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 94. 1920.

— Ueber das Darmnervensystem. Upsala Läkareförenings förhandlingar, Nyföljd. Bd. 26. 1921.

MÜLLER, L. R., Die Darminnervation. Deutsch. Arch. f. Klinische Medizin. Bd. 105. 1911.

— Die Lebensnerven. Berlin. 1924.

MÜLLER, R.,Ueber die Nervenversorgung des Magendarmkanals beim Frosch durch Nervennetze. Pflüger's Arch. Bd. 123. 1908.

NELIS, C., Sur les ruines du „Grand Sympathique". Revue des Questions scientifiques. 1926.

RANSON, S W., Afferent paths for visceral reflexes. Physiol. Reviews. Vol. I. 1921.

SAKUSSEF, S., Ueber die Nervenendigungen am Verdanungskanal der Fische, 1897. (gecit. naar Erik Müller).

SCHULTZ, PAUL, Die glatte Muskulatur der Wirbeltiere. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1895.

SCHULTZE, OSKAR, Beiträge zur Histogenese des Nervensystems. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 66. 1915.

SCHRÖDER, R., Zur Wiederbelebung sympathischer Nervenzellen. Pflüger's Arch. Bd. 116. 1907.

SPRONCK, Archives de physiologie, 1888, Vol. 20.

STEWART, The American Journ. of Physiol. Vol. 4. 1900. (gecit. naar Cannon en Burket).

STÖHR JR., PH., Ueber die Innervation der Harnblase und der Samenblase beim Menschen. Zeitschr. f. Anat. und Entwickl. gesch. (1. abt. f. die gesammte Anat.). Bd. 78. 1926.

TIEGS, O. W., Studies on plain muscle. The Austral. Journ. of experim. biol. and medic. science. Vol. 1. 1924.

— The nerve net of plain muscle, and its relation to automatic rhythmic movements. The Austr. Journ. of experim. biol. and medical science. Vol. 2. 1925.

LA VILLA, S., Estructura de los ganglions intestinales, Rev. trim. microgr. T. 2. 1897. T. 3. 1898. (gecit. naar Cajal).

WEILAND, W., Zur Kenntnis der Entstehung der Darmbewegung. Pflüger's Archiv. Bd. 147. 1912.

DE ZILVA, L. A. E., Some contributions to the physiology of unstriated muscle. Journ. of Physiol. Vol. 27. 1901.